

Е. А. Валдина

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РУКОВОДСТВО

3-е издание

СПУТНИК ВРАЧА

 **ПИТЕР®**

Е. А. Валдина

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РУКОВОДСТВО

*Издание третье,
переработанное и дополненное*

ПИТЕР

Москва • Санкт-Петербург • Нижний Новгород Воронеж
Ростов-на-Дону • Екатеринбург • Самара Киев • Харьков •
Минск

2006

Е. А. Валдина **ЗАБОЛЕВАНИЯ**
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
РУКОВОДСТВО

3-е издание, переработанное и дополненное

Главный редактор	<i>Е. В. Строганова</i>
Заведующий редакцией	<i>П. В. Алесов</i>
Редактор	<i>Т. П. Ульянова</i>
Художественный редактор	<i>К. Ф. Радзевич</i>
Корректор	<i>Т. В. Дубраво</i>
Дизайн и верстка	<i>Я. Г. Комова</i>

Рецензент:

Я. В. Благосклонная, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

ББК 54.151.2 УДК 616.44 Е. А.

Валдина

В15 Заболевания щитовидной железы: Руководство. 3-е изд. — СПб: Питер, 2006. — 368 с. — (Серия «Спутник врача»).

ISBN 5-469-00359-0

В третьем, переработанном и дополненном, издании руководства (предыдущие вышли в 1993, 2001 гг.) затронуты основные вопросы патогенеза, диагностики и лечения тиреоидной патологии. Изложены современные представления о патогенезе аутоиммунных заболеваний и злокачественных опухолей щитовидной железы. Дана оценка информативности основных методов диагностики заболеваний щитовидной железы. Описаны особенности клинического течения различных морфологических вариантов рака щитовидной железы, лечебная тактика. Особое внимание уделено раку щитовидной железы у детей и беременных, первично-множественным злокачественным новообразованиям, а также заболеваниям око-лощитовидных желез. Книга содержит значимый иллюстративный материал.

Для эндокринологов, хирургов, онкологов, врачей общей практики и студентов старших курсов медицинских вузов.

Автор:

Валдина Елена Аркадьевна, доктор медицинских наук.

© Е. А. Валдина, 2006

© Издательский дом «Питер», 2006

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ISBN 5-469-00359-0

Лицензия ИД № 05784 от 07.09.01.

ООО «Питер Принт», 194044, Санкт-Петербург, пр. Б. Сампсониевский, д. 29а.

Налоговая льгота — общероссийский классификатор продукции ОК 005-93, том 2; 95 3005 — литература учебная.

Подписано в печать 24.08.05. Формат 60х90/16. Усл. п. л. 23.

Тираж 3000. Заказ № 1851.

Отпечатано с готовых диапозитивов в ООО «Типография Правда 1906».

195299, С.-Петербург, Киришская ул., 2.

Тел.: (812) 531-20-00, (812) 531-25-55

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	10
--------------------------	-----------

ЧАСТЬ I ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 1. Хирургическая анатомия и физиология щитовидной железы	13
Физиология щитовидной железы	18
Общие представления о тиреоидном гомостате.....	20

ЧАСТЬ II ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 2. Методы диагностики заболеваний щитовидной железы.....	25
Ультразвуковое исследование щитовидной железы	28
Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ).....	29
Оценка функционального состояния щитовидной железы	31
Радионуклидные методы исследования щитовидной железы	32
Радионуклидное сканирование	32
Рентгенологические методы обследования	36
Гормональные исследования	37

ЧАСТЬ III НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Глава 3. Узловой нетоксический зоб	43
Патогенез узлового нетоксического зоба	44

Клиническая картина узлового зоба	47
Диагностика узлового зоба.....	47
Лечебная тактика при узловом нетоксическом зобе.....	48
Глава 4. Атипичическое положение зоба и аберрантный зоб	53
Загрудинный зоб.....	55
Диагностика загрудинного зоба	60
Лечение загрудинного зоба	63
Зоб корня языка	66
Струма яичника	69

ЧАСТЬ IV ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Глава 5. Диффузный токсический зоб	73
Патогенез диффузного токсического зоба	73
Клиническая картина диффузного токсического зоба	76
Диагностика диффузного токсического зоба.....	80
Лечение токсического зоба	81
Результаты хирургического лечения токсического зоба	89
Послеоперационный рецидив токсического зоба	96
Лечение токсического зоба у детей	101
Лечение токсического зоба у беременных	103
Морфологическая картина токсического зоба.....	105

ЧАСТЬ V ТИРЕОИДИТЫ

Глава 6. Аутоиммунный тиреоидит	109
Клиника аутоиммунного тиреоидита.....	111
Диагностика аутоиммунного тиреоидита	114
Лечение аутоиммунного тиреоидита	116
Морфологическая картина аутоиммунного тиреоидита	124

Глава 7. Редкие формы тиреоидитов	126
Подострый тиреоидит де Кервена	126
Тиреоидит Риделя.....	128
Острый гнойный тиреоидит (струмит)	130
Глава 8. Гипотиреоз	132

ЧАСТЬ VI

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 9. Эпидемиология злокачественных опухолей щитовидной железы	139
Глава 10. Узловой зоб и рак щитовидной железы	142
Глава 11. Радиоиндуцированные опухоли щитовидной железы	159
Глава 12. Классификация рака щитовидной железы по стадиям.....	167
Глава 13. Дифференцированный рак щитовидной железы	173
Особенности метастазирования дифференцированных карцином щитовидной железы ...	184
Рак из остатков щитовидно-язычного протока.....	198
Хирургическое лечение дифференцированного рака щитовидной железы	202
Некоторые особенности техники оперативного вмешательства по поводу дифференцированного рака щитовидной железы	212
Рецидивы дифференцированного рака щитовидной железы.....	218
Расширенные операции при дифференцированном раке щитовидной железы, прорастающем стенку трахеи	232
Морфологическая характеристика дифференцированного рака щитовидной железы.....	237

Отдаленные результаты лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы	242
Глава 14. Медуллярный рак щитовидной железы	247
Гистогенез и особенности клинической картины медуллярных карцином	247
Диагностика медуллярного рака щитовидной железы....	258
Лечение медуллярного рака щитовидной железы	259
Морфологическая характеристика медуллярного рака щитовидной железы	262
Прогноз при медуллярном раке щитовидной железы	263
Глава 15. Анапластический рак щитовидной железы	265
Глава 16. Сочетание рака щитовидной железы с другими опухолями	271
Глава 17. Рак щитовидной железы у детей.....	281
Глава 18. Рак щитовидной железы и беременность	294
Глава 19. Реабилитация и диспансеризация больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы	306
Медицинская реабилитация больных, страдающих дифференцированным раком щитовидной железы	309
Диспансерное наблюдение за больными, оперированными по поводу рака щитовидной железы ...	314
Трудовая и социальная реабилитация больных, радикально оперированных по поводу дифференцированного рака щитовидной железы.....	321

ЧАСТЬ VII ЗАБОЛЕВАНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Глава 20. Гиперпаратиреоз.....	331
Клиническая картина гиперпаратиреоза	332
Диагностика первичного гиперпаратиреоза	341
Лечение первичного гиперпаратиреоза.....	345
Объем оперативного вмешательства при аденоме околощитовидной железы	350

Оглавление

9

Объем оперативного вмешательства при диффузной гиперплазии околощитовидных желез....	351
Рецидивы гиперпаратиреоза	352
Глава 21. Рак околощитовидных желез.....	354
Список основной литературы.....	357

ПРЕДИСЛОВИЕ

Число больных с заболеваниями щитовидной железы неуклонно растет преимущественно за счет аутоиммунных процессов и злокачественных опухолей. В последние годы достигнуты определенные успехи в дифференциальной диагностике узловатых образований щитовидной железы благодаря внедрению в широкую практику таких методов обследования, как УЗИ и пункционная биопсия.

Пополнился и собственный клинический опыт. Полученная дополнительная информация делает более объективной и убедительной нашу позицию в вопросах, в которых индивидуальный опыт, как правило, не велик (рак щитовидной железы и беременность; первично-множественные злокачественные опухоли; рак щитовидной железы у детей).

Первичный гиперпаратиреоз по-прежнему актуален в практической эндокринологии. Между тем врачи общей лечебной сети недостаточно знакомы с клиническими проявлениями гиперфункции паращитовидных желез. Распознавание ранних форм гиперпаратиреоза имеет важное практическое значение. Спорной и трудной является топическая диагностика пораженных околощитовидных желез. Много спорного и в выборе рационального объема оперативного вмешательства при диффузном поражении околощитовидных желез.

От врачей различных специальностей получены положительные отзывы, что позволило нам предложить третье издание книги с новыми клиническими данными.

Часть I

ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 1

ХИРУРГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа (*glandula thyreoidea*) состоит из двух долей и соединяющего их перешейка. Перешеек может отсутствовать и тогда доли связаны тонкой соединительнотканной перемычкой.

У 30% людей имеется пирамидальный отросток, который представляет собой узкую долю железы, пирамидальной или конусовидной формы, различной величины. Пирамидальный отросток обычно отходит не точно от средней линии, а от угла между перешейком и долей, чаще левой, и простирается вверх впереди щитовидного хряща, иногда до подъязычной кости.

Щитовидная железа покрыта двумя фасциальными листками.

Внутренний листок или собственная капсула щитовидной железы представляет собой тонкую фиброзную пластинку, которая срастается с паренхимой железы и, посылая отростки в толщу железы, делит ее на отдельные дольки.

Так называемый наружный листок представляет собой висцеральный листок IV фасции шеи, который образует фасциальное влагалище для внутренних органов шеи — глотка, пищевод, гортань, трахея и щитовидная железа.

Между капсулой щитовидной железы и влагалищем имеется щелевидное пространство, заполненное рыхлой клетчаткой, в которой лежат артерии, вены, нервы и околощитовидные железы.

Париетальный листок IV фасции лежит спереди и с боков от внутренних органов шеи и образует влагалище сосудисто-нервного пучка шеи с обеих сторон.

Таким образом, собственная капсула щитовидной железы не имеет наружного листка. Это обстоятельство имеет большое практическое значение. Дело в том, что споры о способе обработки сосудов щитовидной железы (внутрикапсулярно или внекапсу-

лярно) объясняются только ошибочным представлением об анатомических особенностях фасциальных листков.

Плотные волокна IV фасции образуют связки, которые фиксируют щитовидную железу к гортани и трахее.

Щитовидная железа охватывает трахею подковообразно. Перешеек лежит спереди от трахеи (на уровне от первого до третьего или от второго до четвертого ее хрящей, а нередко покрывает и часть перстневидного хряща). Его нижний край, при нормальном положении головы, отстоит от яремной вырезки у взрослого человека на 1,5-2 см. Нижние полюсы долей доходят до уровня 5-го или 6-го трахеальных колец, а верхние — до границы между средней и нижней третью щитовидного хряща.

Шейный отдел пищевода лежит сначала по средней линии, позади трахеи, а на уровне С7 (это уровень нижнего края перстневидного хряща) отклоняется влево. Поэтому левая доля щитовидной железы часто прилежит к стенке пищевода (особенно если доля увеличена). Боковые доли железы частично прикрывают общую сонную артерию, которая часто образует на задней поверхности доли вдавление в виде желобка. Увеличенная доля железы оттесняет кнаружи внутреннюю яремную вену, которая может быть распластана на поверхности доли.

Спереди щитовидную железу прикрывают грудино-подъязычная, лопаточно-подъязычная и грудино-щитовидная мышцы (*mm. sternohyoidei, sternothyreoidei и omohyoidei*).

Кровоснабжение щитовидной железы осуществляется четырьмя артериями — парные верхние и нижние щитовидные артерии. Иногда имеется еще непарная щитовидная артерия.

Верхняя щитовидная артерия (*a. thyreoidea superior*) обычно отходит от ствола наружной сонной артерии вблизи места ее деления, реже — от бифуркации общей сонной артерии. Иногда она образует общий ствол с подъязычной артерией. Подходя к верхнему полюсу доли щитовидной железы, артерия делится на ветви — наружную, внутреннюю, заднюю и переднюю.

Обычно бывают 2-3 ветви, чаще три.

Наиболее постоянная и самая крупная передняя ветвь, которая хорошо видна при обнаженном верхнем полюсе доли железы. Ее легко принять за основной ствол.

Внутренняя ветвь проходит по верхнему краю перешейка и анастомозирует с одноименной ветвью противоположной стороны.

Нижняя щитовидная артерия (*a. thyreoidea inferior*) отходит от щитовидно-шейного ствола (*truncus thyreo-cervicalis*) и является наиболее крупной его ветвью. В редких случаях она отходит непосредственно от подключичной артерии.

Нижняя щитовидная артерия идет сначала вверх по передней поверхности передней лестничной мышцы до уровня перстневидного хряща, затем, образуя дугу, поворачивает внутрь и косо вниз, достигая нижней трети задней поверхности или нижнего полюса доли железы.

Здесь артерия распадается на три ветви: нижнюю, которая идет вдоль нижнего края боковой доли и перешейка к средней линии, где она анастомозирует с такой же ветвью другой стороны; верхнюю, которая поднимается по заднему краю боковой доли и анастомозирует с ветвью верхней щитовидной артерии, и глубокую, уходящую в толщу паренхимы железы.

На протяжении своего горизонтального хода нижняя щитовидная артерия перекрещивает несколько важных анатомических образований: общую сонную артерию, проходящую впереди, позвоночную артерию и вены, лежащие кзади от нее, ствол симпатического нерва, проходящий то впереди, то позади артерии и нижний гортанный (возвратный) нерв. Нижняя щитовидная артерия может отсутствовать (2-3%).

Непарная артерия (*a. thyreoidea ima*) наблюдается приблизительно в 10% случаев, часто при плохо развитой нижней щитовидной артерии. Обычно она начинается из безымянной артерии (*a. anonyms*), иногда — из правой общей сонной артерии или из дуги аорты.

Имеются анастомозы между одноименными верхними и нижними артериями, а также продольные анастомозы, соединяющие верхние и нижние артерии, обычно это задний продольный анастомоз. Самым постоянным анастомозом является расположенная по верхнему краю перешейка артериальная дуга, связывающая между собой все четыре артерии.

Артерии щитовидной железы образуют две системы коллатералей — внутриоргannую (за счет щитовидных артерий) и внеоргannую (за счет анастомозов с сосудами глотки, пищевода, гортани, трахеи и прилежащих мышц).

Вены щитовидной железы более многочисленны, чем артерии. Верхняя щитовидная вена сопутствует одноименной артерии и часто вместе с подъязычной веной впадает в общую лицевую вену.

Нижние щитовидные вены очень изменчивы.

Вены железы образуют широкое венозное сплетение, наиболее развитое в области нижнего края перешейка и передней поверхности трахеи — непарное венозное сплетение (*plexus venosus thyreoideus impar*).

Верхние и средние щитовидные вены впадают во внутреннюю яремную вену, а нижние — в плечеголовную вену.

Иннервация щитовидной железы осуществляется ветвями симпатического, блуждающего, а также подъязычного и языкоглоточного нервов.

Взаимоотношения щитовидной железы с гортанными нервами.

Гортанные нервы являются ветвями блуждающего нерва и имеют смешанное строение — содержат двигательные и чувствительные волокна.

Возвратные гортанные нервы (*nn. laryngei recurrentes*) отходят от блуждающих нервов и, обогнув дугу аорты слева и под-

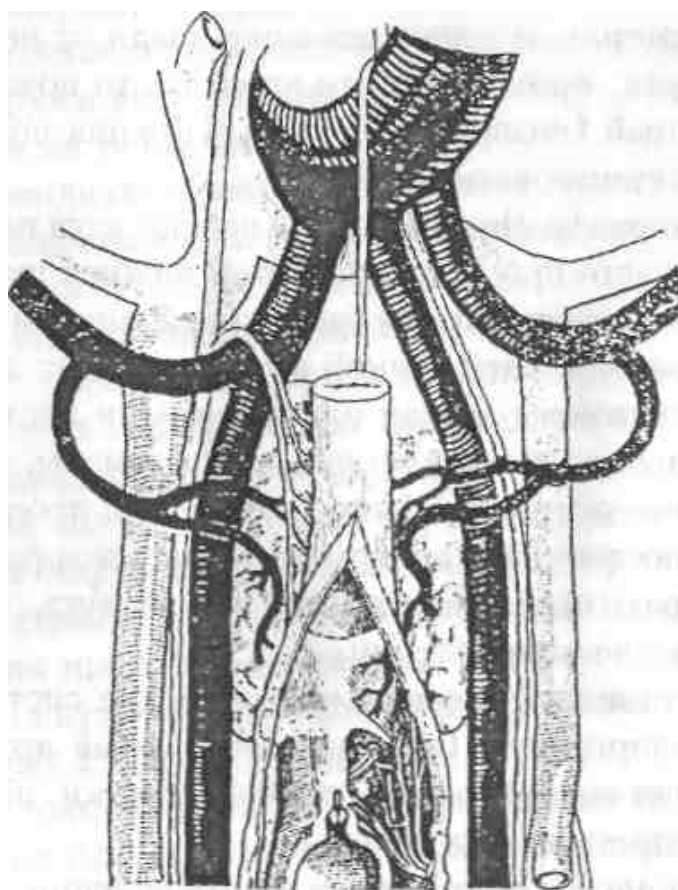


Рис. 1. Нижние щитовидные артерии и возвратные нервы (по Брейдо И. С, 1998).

ключичную артерию справа, идут в трахеопищеводной борозде (рис. 1). Справа нерв проходит более поверхностно и кнаружи. Оба нерва у нижних рогов щитовидного хряща входят в гортань. В 60% случаев нерв входит в гортань одним стволом, а в 40% наблюдений — на уровне нижнего полюса железы делится на две и более ветви. Большое практическое значение имеет уровень деления возвратного нерва и взаимоотношения его с нижней щитовидной артерией. Как видно на рис. 2, эти взаимоотношения могут быть самыми причудливыми — нерв может располагаться впереди или позади артерии, охватывать ее спиралеобразно или полукольцом. Об этом следует помнить при перевязке нижних щитовидных сосудов.

Верхний гортанный нерв (п. laryngeus superior) имеет две ветви — наружную и внутреннюю. Наружная ветвь (двигательная) иннервирует слизистую гортани и перстнещитовидную мышцу, которая принимает участие в движении голосовых связок. Внут-

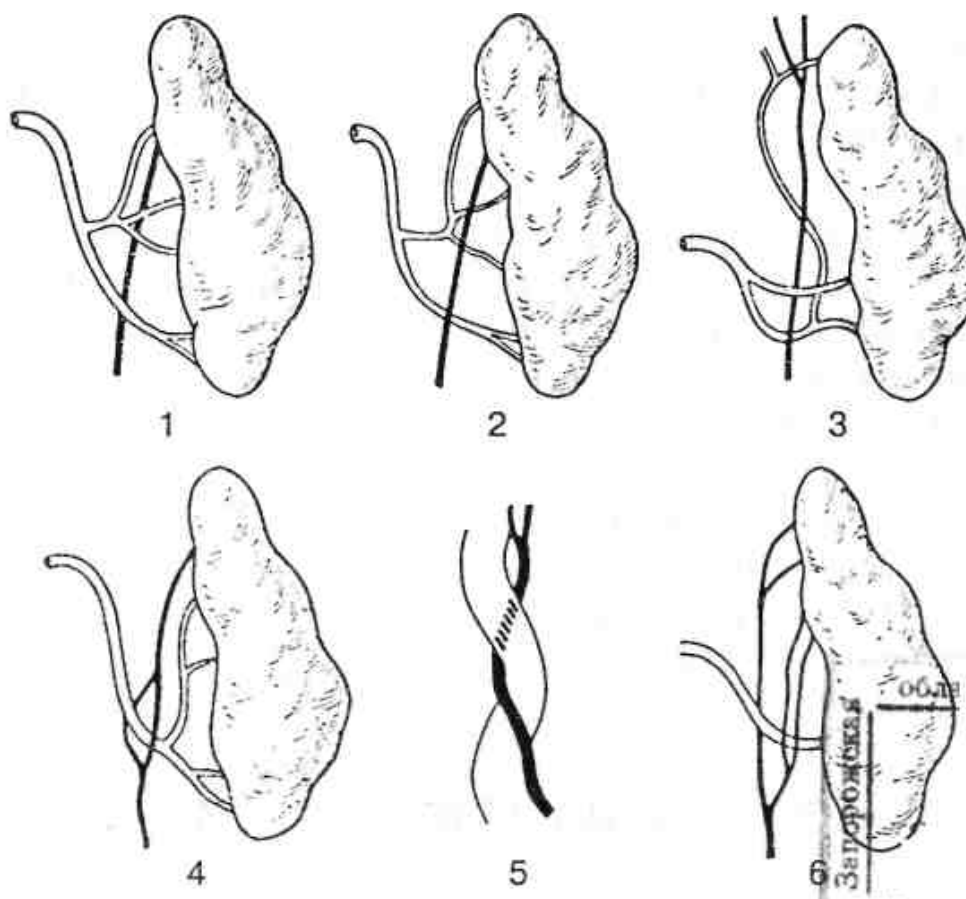


Рис. 2. Варианты (1-6) взаимоотношений возвратного нерва и нижней щитовидной артерии (Mundlich K., Mandl W., 1956).

ренная ветвь (чувствительная) иннервирует слизистую гортани, надгортанника и частично корень языка.

При перевязке верхней щитовидной артерии возможно повреждение верхнего гортанного нерва, особенно при высоком расположении верхнего полюса доли. Повреждение наружной ветви нерва приводит к ограничению движений соответствующей голосовой связки, а травма внутренней ветви — к парезу надгортанника.

К задней поверхности боковых долей прилежат околощитовидные железы. Обычно их четыре (по две с каждой стороны). Положение их очень непостоянно (см. главу 20).

Лимфа от боковых долей оттекает в узлы, расположенные спереди и по бокам от трахеи (претрахеальные и паратрахеальные), а также в глубокие шейные лимфатические узлы, которые лежат вдоль внутренней яремной вены, добавочного нерва и поперечной артерии шеи. От перешейка отток лимфы идет преимущественно в претрахеальные и узлы переднего средостения.

Фиброзные прослойки, отходящие от собственной капсулы щитовидной железы, делят ее на дольки, которые состоят из фолликулов. Каждый фолликул представляет собой полый мешочек, заполненный коллоидом.

В паренхиме щитовидной железы различают три вида клеток, которые различаются ультраструктурно, гистохимически и функционально [12]. Основную массу клеток паренхимы железы составляют фолликулярные (А-клетки), которые синтезируют тироксин и трийодтиронин.

В-клетки (клетки Асканази — Гюртле), которые отличаются высокой метаболической активностью и способны накапливать серотонин и другие биогенные моноамины.

И, наконец, околофолликулярные С-клетки, которые продуцируют кальцитонин (тиреокальцитонин).

ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа продуцирует йодсодержащие гормоны (тироксин и трийодтиронин) и кальцитонин.

Клетки щитовидной железы синтезируют тиреоглобулин, молекула которого содержит ряд аминокислот и в их числе тирозин. Тирозин и йод являются исходными продуктами для синтеза тиреоидных гормонов.

Йод поступает в организм с пищей и водой. Суточная потребность человека в йоде составляет 150 мкг.

Конечным продуктом биосинтеза и активными гормональными соединениями являются тетраiodтиронин, или тироксин (Т4), и трийодтиронин (Т3), которые отличаются содержанием йода (четыре и три атома йода соответственно).

Щитовидная железа секретирует Т4 в 10-20 раз больше, чем трийодтиронина. Но при этом активность трийодтиронина в 3-5 раза превышает активность тироксина. В норме более 99,95% Т4 и более 99,5% Т3 связаны с белками плазмы. В то же время биологически активными являются проникающие через клеточные мембраны транспортные свободные формы гормонов. Поскольку Т3 связан с белками менее прочно, чем Т4, биологическая активность его выше. Существует даже мнение, что тироксин не обладает собственной биологической активностью и его следует рассматривать как прогормон [44, 83]. Действительно, около 80% Т4 подвергается монодейодированию (теряет один атом йода) и превращается в Т3. Этот процесс происходит преимущественно в печени и почках. Основное количество трийодтиронина (80%) образуется вне щитовидной железы путем дейодирования Т4. Щитовидная железа секретирует только 20% необходимого количества Т3. Однако биологический эффект тиреоидных гормонов предполагает наличие Т3 и Т4, обладающих взаимодополняющим действием. Для получения максимального эффекта действия тиреоидных гормонов наличие тироксина совершенно необходимо [13, 44].

Тиреоидные гормоны оказывают воздействие на все системы организма. Они особенно важны для развития ЦНС. Достаточное количество тироксина является неременным условием нормального развития головного мозга новорожденного.

Тиреоидные гормоны влияют на деятельность сердечно-сосудистой системы.

Признаком тиреотоксикоза является тахикардия, а при гипотиреозе возникает брадикардия.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТИРЕОИДНОМ ГОМЕОСТАТЕ

Биологический эффект тиреоидных гормонов проявляется в калоригенном эффекте, усилении поглощения кислорода и теплопродукции, ускорении метаболизма углеводов, белков, стимуляции синтеза, мобилизации распада липидов. В зависимости от концентрации тиреоидных гормонов в крови их влияние на различные виды обмена может быть диаметрально противоположным.

Так, в физиологических условиях тиреоидные гормоны повышают синтез белка, активизируют рост тканей, а при избыточном содержании оказывают катаболическое действие. Стимулируя в норме синтез холестерина, при избыточной концентрации тиреоидные гормоны усиливают его выведение из организма, вследствие чего при гипертиреозе концентрация холестерина закономерно снижается. В молодом организме тиреоидные гормоны играют важную роль в процессе роста и дифференцировки тканей.

Тиреоидный гомеостат — это сложная нейроэндокринная система, одна из тех физиологических систем, которые обеспечивают гомеостаз, включают деятельность щитовидной железы, гипофиза и гипоталамуса и предполагают несколько уровней регуляции. Как и другие основные гомеостатические системы организма, тиреоидный гомеостат организован по иерархическому принципу, что означает подчиненность каждого нижележащего отдела системы вышележащему: гипоталамус — гипофиз — щитовидная железа.

Взаимоотношения между отдельными звеньями этой системы осуществляются главным образом по механизму обратной связи, который выглядит следующим образом. В гипоталамусе вырабатывается тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ, или тиролиберин), который стимулирует тиреотрофы передней доли гипофиза, синтезирующие тиреотропный гормон (ТТГ). Тиреотропин непосредственно стимулирует функцию щитовидной железы: активирует поглощение железой йода, поступающего в организм, синтез тиреоидных гормонов. В свою очередь концентрация тиреоидных гормонов в крови влияет на содержание тиреотропина.

Определенному уровню тиреоидных гормонов в крови соответствует и определенная концентрация тиреотропина. Продук-

ция ТТГ в гипофизе регулируется гормонами щитовидной железы опосредованно через гипоталамус. Основным супрессором ТТГ считается ТЗ, но в регуляции выброса ТТГ участвуют оба тиреоидных гормона.

При недостатке в организме йода снижается синтез Т4 щитовидной железой, что по системе обратной связи повышает содержание в крови ТТГ и приводит к гиперплазии щитовидной железы. Гиперплазированная щитовидная железа образует больше ТЗ, что клинически проявляется эутиреозом при низком Т4 [83].

Секреция ТТГ стимулируется ТРГ, который вырабатывается в гипоталамусе и, воздействуя на мембранные рецепторы тиреотрофов гипофиза, стимулирует синтез тиреотропина. В плазме здорового человека уровень ТРГ составляет 5-60 пг/мл.

Внутривенное введение ТРГ приводит к выбросу ТТГ. Этот эффект определяется уже через 3-5 мин после введения ТРГ, достигает максимума через 15 мин, и через 2-3 ч уровень ТТГ снижается до исходного. Повышение концентрации ТТГ в ответ на введение ТРГ в свою очередь приводит к росту уровня ТЗ (через 90-150 мин после введения ТРГ). Реакция Т4 при этом выражена слабо.

Тиреоидные гормоны являются основным регулятором секреции тиреотропина. Однако уровень ТТГ в крови может зависеть от действия и других факторов. Так, ряд гормонов (СТГ, соматостатин, глюкокортикоиды) ингибируют синтез и выброс тиреотропина. На продукцию ТТГ оказывают влияние нейромедиаторы (дофамин, норадреналин, серотонин и др.). Дофамин оказывает ингибирующее действие на секрецию тиреотропина. Возможно, этим объясняется возрастная динамика ТТГ в крови (с возрастом уровень дофамина в головном мозге снижается).

Помимо центральных гипоталамо-гипофизарных механизмов регуляции функции щитовидной железы, существует периферическая регуляторная система, влияющая на секрецию тиреоидных гормонов. Основная роль в этой системе принадлежит тиреостимулирующим иммуноглобулинам, действие которых на щитовидную железу аналогично действию тиреотропина (см. главу 5).

Тиреоидный гомеостат, как и другие эндокринные системы человека, имеет циркадный ритм. Уровень секреции ТРГ имеет максимум утром и минимум в полночь. Содержание ТТГ по некоторым данным повышено в вечерние и ночные часы и снижено утром и в первой половине дня.

Существуют данные о том, что концентрация тиреоидных гормонов (ТЗ и Т4) также подвержена суточным колебаниям с максимумом в утренние часы и минимумом — в ночные часы. Отмечают также сезонные колебания уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. У эутиреоидных лиц зимой повышается концентрация ТЗ, а также базального ТТГ и его реакция на ТРГ, а уровень Т4 при этом не меняется.

На состояние тиреоидного гомеостата влияют факторы внешней среды (охлаждение, стресс), а также некоторые лекарственные препараты. Так, ацетилсалициловая кислота ингибирует ответ ТТГ на введение тиролиберина. Применение дифенина вызывает снижение уровня связанного белками йода — СБЙ и свободного Т4 в сыворотке. Снижение уровня ТЗ отмечено при применении йодсодержащих рентгеноконтрастирующих веществ за счет ускорения периферического метаболизма Т4 в р-ТЗ.

Исследование уровня ТТГ и тиреоидных гормонов как в базальных условиях, так и в их реакции на введение ТРГ при заболеваниях щитовидной железы имеет большое диагностическое значение. При первичном гипотиреозе повышается чувствительность тиреотрофов к ТРГ, увеличивается концентрация ТТГ в крови. В условиях хронической недостаточности тиреоидных гормонов синтез ТРГ превышает его секрецию, что выражается в повышении базального уровня ТТГ и усиленном, но замедленном его ответе на ТРГ. При лечении таких больных тиреоидными гормонами нормальный базальный уровень ТТГ и нормальный его ответ на ТРГ указывают на адекватность проводимой терапии. Особое значение тест с тиролиберином имеет для диагностики преклинического гипотиреоза [83].

Приведенные данные свидетельствуют о многокомпетентности тиреоидного гомеостата и сложности его регуляции на всех уровнях.

Часть II

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 2

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Целью диагностических тестов должно быть достижение диагностической точности, достаточной для принятия активных мер и за цену (в деньгах и физических страданиях), соизмеримую с серьезностью самой болезни.

D. Heath, 1985

Комплексная диагностика заболеваний щитовидной железы вовсе не означает обязательного использования всего арсенала диагностических методов, имеющихся сегодня в распоряжении клинициста. Искусство врача как раз предполагает выбор того оптимума диагностических процедур, который может дать максимум информации о больном в конкретной ситуации. Поэтому врач должен иметь полное представление о диагностических возможностях того или иного метода исследования (его диагностическую ценность), а также четко определить вопрос (или вопросы), на который он хочет получить ответ, планируя то или иное обследование. Это позволит не только ограничить объем диагностических процедур, но и определить наиболее рациональную последовательность их выполнения.

В этом разделе мы дали общую характеристику основных методов диагностики, которые используются при обследовании больных с заболеваниями щитовидной железы. При обсуждении вопросов диагностики отдельных нозологических единиц мы остановились на наиболее рациональной последовательности выполнения отдельных процедур.

Решающую роль в диагностике различных заболеваний щитовидной железы, в том числе и злокачественных опухолей, играют правильно собранный анамнез и обычное физикальное обследование больного.

На основании жалоб больного, оценки его поведения, а также физикального обследования можно оценить функциональное состояние щитовидной железы, т. е. отметить клинические признаки имеющейся гипо- или гиперфункции ее. Ниже представлены основные симптомы, характеризующие гипо- и гиперфункцию щитовидной железы. Разумеется, это признаки уже значительных, достаточно грубых функциональных изменений. Однако они очень важны, так как помогают определить направление дальнейшего обследования пациента.

Анамнестические данные позволяют оценить длительность заболевания и, следовательно, темп, в котором происходили изменения щитовидной железы, что может помочь в оценке тяжести заболевания и в дифференциальной диагностике.

Важнейшее диагностическое значение имеет тщательное исследование самой щитовидной железы. Наиболее частым симптомом, характерным для различных заболеваний щитовидной железы, является деформация шеи. Это может быть равномерная припухлость на передней поверхности шеи («толстая шея») за счет диффузного увеличения всех отделов железы или асимметрия вследствие увеличения какого-то отдела железы (доли или перешейка) или регионарных лимфатических узлов. Нередко видны четкие границы узла в области одной из долей или перешейка. Объективным признаком, свидетельствующим о связи узла со щитовидной железой, является смещение его при глотании вместе с гортанью.

Следует обратить внимание на состояние кожи над узлом (или увеличенной железой) — краснота, синюшность, усиление сосудистого рисунка, расширенные вены на шее и на передней поверхности грудной клетки.

Следующим этапом обследования является пальпация, которую надо проводить в нескольких позициях. Больного обследуют в положении сидя. Врач стоит за спиной больного или перед ним. Вторая позиция, в которой необходимо исследовать щитовидную железу, — больной лежит на спине с чуть запрокинутой головой. Следует прощупать все отделы щитовидной железы (обе доли, перешеек) и зоны регионарного метастазирования. При этом нужно отметить степень увеличения щитовидной железы и его характер (диффузное, в виде узла, множественные узлы, диффузно-узловатое), консистенцию же-

Основные симптомы, характеризующие гипо- и гиперфункцию щитовидной железы

Гипотиреоз	Гипертиреоз
Жалобы	
Апатия и сонливость. Снижение памяти. Зябкость и плохая переносимость холода. Повышение массы тела при сниженном аппетите. Боли в мышцах. Отеки лица и конечностей. Выпадение волос и повышение ломкости ногтей. Запоры	Плаксивость и раздражительность. Чувство жара и плохая переносимость жары. Нарушение сна. Снижение массы тела при повышенном аппетите. Повышенная потливость. Сердцебиение. Периодические поносы.
Объективные данные	
Пастозность и маскообразность лица, отеки лица и кистей. Адинамия. Медленная речь. Увеличение языка. Бледная, шелушащаяся, холодная кожа. Холодные, сухие ладони. Грубый, сиплый голос. Тусклые волосы, ломкость волос, деформированные ногти. Снижение рефлексов. <u>Брадикардия</u>	Наличие зоба. Характерные глазные симптомы. Нервозность, суетливость, плаксивость. Тремор кистей рук. Теплая и влажная кожа. Горячие, мокрые ладони. Гиперкинез. Тахикардия

лезы (мягкая при тиреотоксикозе или деревянистая при тиреозе), наличие или отсутствие болезненности. При наличии узла в железе следует четко локализовать его (вся доля, ее полюс или перешеек), отметить размеры, консистенцию, смещаемость и, что крайне важно, характер поверхности узла. Этот последний признак имеет большое дифференциально-диагностическое значение (округлая, сферическая поверхность узла характерна для доброкачественных процессов — зоб, аденома, а плоская, неровная — для злокачественных новообразований). Очень важно оценить состояние нижнего полюса железы, который при увеличении ее может уходить за ключицу и грудину. Если больному предстоит оперативное вмешательство, то желательно уточнить, выводится ли нижний полюс из-за ключицы и грудины (при положении больного лежа на спине с запрокинутой головой).

При ревизии зон регионарного метастазирования следует оценить все группы регионарных лимфатических узлов (яремную

группу, лимфатические узлы бокового треугольника и, по возможности, паратрахеальные). Последнюю группу узлов удастся пропальпировать в положении больного лежа на спине.

Тщательное, методически правильное исследование щитовидной железы и зон регионарного метастазирования имеет особенно важное значение для диагностики злокачественных опухолей этого органа.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В настоящее время УЗИ щитовидной железы является следующим после физикального методом обследования больного [15, 66, 101]. Методика обследования проста, совершенно безопасна для больного и практически не имеет противопоказаний, с успехом используется у детей. Большим преимуществом этого метода является возможность его повторения при необходимости. По мнению J. Bruneton [101], эхография заметно превосходит диагностические возможности других методов обследования (в том числе и сцинтиграфии), так как позволяет распознать центрально расположенные опухоли диаметром 7 мм. Высокочастотные приборы позволяют выявить кисты щитовидной железы размерами до 1 мм и солидные образования до 2 мм. Эхографические признаки зависят от структуры и размеров образования.

Кисты щитовидной железы эхонегативны и распознаются особенно легко. Солидные узлы могут быть гипер-, изо- или гипоехогенны.

Эхографическая картина при раке щитовидной железы зависит от морфологической структуры опухоли. Папиллярные карциномы дают картину четко очерченного гипоехогенного узла с мультинодулярными очертаниями. При компрессии датчиком узел не изменяет форму, что отличает его от аденомы щитовидной железы, форма которой в таком случае изменяется. Папиллярный рак может выглядеть и как экзофитное образование в кисте. Фолликулярные карциномы диагностируются при эхографии труднее. Эти опухоли эхографически трудноотличимы от аденомы щитовидной железы. Узел чаще гипоехогенный, но высоко-

дифференцированные узлы фолликулярного рака могут быть и гиперэхогенными. Для хронических тиреоидитов характерно диффузное понижение эхогенности щитовидной железы. Такую же картину дают анапластические карциномы.

Для повышения информативности метода рекомендуется выполнять аспирационную биопсию под контролем эхографии прямо в процессе исследования.

ТОНКОИГЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ (ТАБ)

Пункционная биопсия получила широкое распространение в диагностике заболеваний щитовидной железы [18, 15, 66, 104, 106]. Исследование пунктата позволяет не только распознать природу процесса (доброкачественный или злокачественный), но и уточнить гистогенетическую принадлежность новообразования. Метод прост, практически не имеет противопоказаний и может быть выполнен в амбулаторных условиях. Пункцию выполняют тонкой иглой (для внутримышечных инъекций) без анестезии.

Информативность метода зависит от двух обстоятельств:

- 1) методически правильного забора материала для цитологического исследования;
- 2) квалификации цитолога.

Поскольку метод позволяет верифицировать морфологическую природу процесса в щитовидной железе, показания для выполнения следующие:

- 1) одиночный узел в щитовидной железе (особенно не накапливающий радиоактивный йод — «холодный» узел);
- 2) множественные узлы в щитовидной железе, когда доброкачественный характер их вызывает сомнение;
- 3) аутоиммунный тиреоидит;
- 4) наличие метастатических узлов на шее, когда необходимо выяснить источник метастазирования («скрытый» рак щитовидной железы);
- 5) клинически определяемые злокачественные опухоли щитовидной железы, в том числе не подлежащие оперативному лече-

нию, когда необходимо получить морфологическую верификацию процесса;

б) рецидивы зоба, аденом и злокачественных опухолей щитовидной железы.

Надо заметить, что в случаях рецидивов после операции по поводу опухолей щитовидной железы пункционная биопсия пальпируемого узла может иметь решающее значение при решении вопроса, идет речь об истинном рецидиве опухоли или имеется компенсаторная гиперплазия оставшейся после первого вмешательства ткани щитовидной железы.

Пункционная биопсия возможна не только при пальпируемых опухолях (узлы менее 1 см, особенно расположенные в толще железы, доступны для пункции под контролем УЗИ).

Частота ошибочных диагнозов при пункционной биопсии щитовидной железы в значительной степени зависит от качества забора материала и опыта цитолога.

Н. Charib [105] оценивал результаты 18 183 ТАБ щитовидной железы. По мнению автора, чувствительность метода колеблется от 65 до 98%, составляя в среднем 83%, а специфичность достигает 72-100% (в среднем 92%).

К. Chmid и соавт. [151], имеющие также очень большой опыт в цитологической диагностике заболеваний щитовидной железы, получили ложноотрицательные ответы всего в 2% наблюдений и ложноположительные в 18,4%.

Необходимо подчеркнуть, что тонкоигольная аспирационная биопсия является сегодня наиболее ценным и информативным методом дооперационной дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы. Это единственный метод, позволяющий достоверно подтвердить или отвергнуть злокачественную природу процесса. ТАБ имеет решающее значение при определенной лечебной тактике в отношении одиночных узлов в щитовидной железе [13, 15, 106, 142].

Внедрение этого метода позволило улучшить дооперационную диагностику рака щитовидной железы и при этом несколько ограничить показания к операции при наличии узлов в щитовидной железе.

Некоторые клиницисты предпочитают выполнять пункционную биопсию специальными иглами-трепанами (трепанобиопсия) [3, 72]. Трепанобиопсия позволяет получить столбик ткани диа-

метром до 2,5 мм, пригодный для гистологического исследования. Этот метод может быть более информативен, но применительно к щитовидной железе представляется излишне травматичным. Тонкоигольная пункционная биопсия имеет заметные преимущества перед трепанобиопсией:

- 1) метод совершенно безопасен;
- 2) при необходимости можно повторить пункцию;
- 3) имеется возможность выполнения пункции в нескольких участках щитовидной железы.

В литературе высказывались опасения о возможности развития имплантационных метастазов вследствие рассеивания опухолевых клеток после пункционной биопсии. Однако эти опасения не подтвердились. Многолетний опыт многих клиник убедительно показал совершенную безопасность метода пункционной биопсии при опухолях щитовидной железы.

Наш собственный опыт использования пункционной биопсии при злокачественных опухолях щитовидной железы составляет 376 наблюдений, совпадение цитологического и морфологического заключения мы имели в 78,2% случаев. Ложноотрицательный — у 10,5% больных. Надо отметить, что это клинический материал за более чем 10-летний срок. В первые годы, когда метод внедрялся, ошибок, естественно, было больше. С опытом число ошибочных заключений заметно уменьшилось.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Схема лабораторных исследований функции щитовидной железы в настоящее время заметно изменилась. Так, практически отказались от трудоемкого и малоинформативного определения основного обмена при заболеваниях щитовидной железы.

Определение СБИ является важным показателем функционального состояния щитовидной железы. Однако это все-таки косвенный показатель, кроме того, им нельзя пользоваться, если больной получает йодсодержащие препараты или тиреоидин. Поэтому в настоящее время ведущее значение в оценке состояния тиреоидного обмена имеют радионуклидные исследования.

РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для исследования обмена йода используется преимущественно йод-поглотительный тест, выполняемый после приема больным $\text{per os } ^{131}\text{I}$. Радиометрия области шеи с помощью тироксиметра выполняется через определенные промежутки времени в течение 48 ч после приема препарата. Нормальными считаются показатели поглощения радиоактивного йода в следующих пределах: через 2ч- 10-15%; через 4ч— 18-30%; через 24 ч — 25-54%. Определенные неудобства, особенно при проведении этого обследования в амбулаторных условиях, представляет его продолжительность.

В последнее время широко используется поглотительный тест с пертехнетатом $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Препарат вводится внутривенно, и исследование выполняется в течение 20 мин.

Однако наиболее информативным методом оценки функционального состояния щитовидной железы является радиоиммунологический анализ, включающий определение концентрации тиреоидных гормонов в крови.

Радиоиммунологические методы определения количества различных химических веществ в крови, к которым могут быть получены специфические антитела, получили в последние годы широкое распространение в клинической практике. Огромным принципиальным преимуществом этих методов исследования гормонов является их точность, специфичность, возможность при необходимости повторного исследования и, что очень важно, отсутствие лучевой нагрузки на больного. Эти методики успешно используют для определения концентрации тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови.

РАДИОНУКЛИДНОЕ СКАНИРОВАНИЕ

Для визуализации щитовидной железы применяются тиреотропные препараты, главным образом ^{123}I , ^{131}I и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат.

Радионуклидное сканирование нашло широкое клиническое применение при различных заболеваниях щитовидной железы.

Методика исследования подробно описана в соответствующих руководствах по радиологии.

Сканограмма представляет собой плоскостное изображение щитовидной железы, отражающее ее положение, форму, размеры и в определенной степени функциональное состояние по локализованному в железе нуклиду. Функциональная активность ткани щитовидной железы определяется интенсивностью штриховки или характером окраски (на цветных сканерах). В практическом отношении чрезвычайно важно, что по характеру распределения радиофармпрепарата в различных участках железы можно диагностировать наличие в железе узлов и определить их функциональную активность.

Надо отметить, что возможности радионуклидных исследований щитовидной железы за последние годы заметно возросли. Это связано, с одной стороны, с использованием новых радиофармпрепаратов, а с другой — с появлением новой, более совершенной аппаратуры — сцинтилляционных камер, позволяющих регистрировать изображение в различных режимах (динамическая серийная и статическая полипозиционная запись), одновременно использовать несколько нуклидов, а также проводить количественную обработку сцинтиграмм, что заметно влияет на точность результатов [18].

В большинстве лабораторий в настоящее время используется полипозиционная сцинтиграфия щитовидной железы.

Несмотря на огромный клинический опыт, накопленный в отношении сканирования щитовидной железы, значение этого метода в диагностике различных заболеваний щитовидной железы еще не определено. Одним из основных показаний для проведения этого исследования является наличие узла в щитовидной железе. В результате исследования возможны следующие варианты: узел не накапливает нуклид («холодный» узел); узел активно накапливает нуклид («горячий» узел); узел накапливает нуклид, но слабее, чем окружающая ткань («теплый» узел).

Существует прочно укоренившееся мнение о том, что так как среди «холодных» узлов часто наблюдаются злокачественные опухоли щитовидной железы, то подобная сканографическая картина является достаточно веским показанием для обязательного и возможно скорого оперативного вмешательства.

Действительно, наиболее часто встречающиеся папиллярные карциномы щитовидной железы плохо накапливают радиоактивный йод и на сканограмме соответственно проекции опухолевого узла имеется дефект накопления нуклида. Несмотря на это, ценность радионуклидного сканирования в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований щитовидной железы невелика. Дело в том, что доброкачественные процессы (узловой нетоксический зоб, аденома) в большинстве случаев дают точно такую же сканографическую картину, что и злокачественные опухоли. Небольшие карциномы (менее 1 см) вообще не распознаются сканографически.

Очаги повышенного накопления нуклида («горячие» узлы) характерны как для токсических аденом, так и для некоторых форм дифференцированного рака (фолликулярный рак). Сканографическая картина при аутоиммунном тиреоидите характеризуется диффузным снижением накопления нуклида и напоминает картину низкодифференцированной карциномы щитовидной железы.

Для того, чтобы повысить диагностическую ценность метода, предложено 2-нуклидное исследование с использованием ^{131}I или ^{99}Tc -пертехнетата и ^{75}Se -метионина, который является туморотропным препаратом [18]. Такая комбинация методов позитивного сканирования и сканирования с тиреотропным препаратом действительно повышает информативность радионуклидного исследования. Наличие «холодного» нефункционирующего узла на сканограмме с тиреотропным препаратом, проекционно совпадающего с очагом повышенного накопления ^{75}Se -метионина, с высокой достоверностью свидетельствует о злокачественной природе узла.

Интерпретация сканограмм (сцинтиграмм) иногда затруднительна, особенно при наличии одиночных узловых образований. Как было отмечено, сцинтиграфия не позволяет дифференцировать природу узла. В этом отношении перспективно сопоставление данных сцинтиграфии и УЗИ. Сцинтиграмма дает представление о размерах, форме и функциональной активности органа, а эхограмма позволяет судить о физической структуре органа (плотная, жидкая среда). Сочетанное применение этих методов может оказаться очень полезным для дифференциальной диагностики зоба (кисты) и карциномы.

Сканирование щитовидной железы является очень информативным методом исследования больных, ранее оперирован-

ных на щитовидной железе. Это единственный объективный метод, позволяющий судить об объеме ранее произведенной операции и размерах оставшейся ткани железы. Такого рода сведения особенно важны у больных, оперированных по поводу злокачественных новообразований щитовидной железы, когда планируется повторное оперативное вмешательство в связи с рецидивом или развитием метастазов, решается вопрос о возможности лечения радиоактивным йодом или оцениваются результаты такого лечения.

Метод очень ценен при планировании лечения радиоактивным йодом по поводу гематогенных метастазов (в костях, легких). При этом следует отметить, что метастазы фолликулярного (и смешанного папиллярно-фолликулярного) рака щитовидной железы при наличии функционирующей ткани щитовидной железы не накапливают йод. Однако после экстирпации щитовидной железы метастазы обычно начинают накапливать нуклид. Максимум накопления радиоактивного йода в отдаленных метастазах наблюдается через 3 мес после удаления первичной опухоли.

Метод радионуклидного сканирования очень важен при распознавании дистопированной ткани щитовидной железы и развившихся из нее новообразований (загрудинная, внутригрудная, язычная локализации). В таких случаях радионуклидное исследование — единственный достоверный способ доказать тиреоидную природу образования.

При диффузном увеличении щитовидной железы сканирование дает представление только о размерах железы и характере распределения в ней нуклида. Таким образом, по сканограмме можно судить о функциональном состоянии железы. Однако вряд ли целесообразно таким образом оценивать функциональное состояние железы, когда есть возможность более точного прямого исследования содержания тиреоидных гормонов в крови.

Следует подчеркнуть, что радионуклидное сканирование нельзя считать совершенно невинным методом исследования. Его полная безопасность — кажущаяся. По данным Н. Г. Яковлевой [91], введение диагностических доз ^{131}I приводит к отчетливому цитогенетическому эффекту — повышению частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови и изменению их структуры. При этом частота хромосомных aberrаций не восстанавливается до исходного уровня даже через 90 дней после исследования. Ра-

диационная нагрузка при исследовании ^{131}I заметно выше, чем при использовании $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

В литературе нет убедительных данных, позволяющих связать возникновение злокачественной опухоли щитовидной железы с ранее выполненным изотопным сканированием (см. главу 11). Тем не менее высокая радиочувствительность тиреоидного эпителия, возможность развития радиоиндуцированных карцином при очень низких дозах облучения заставляют очень серьезно относиться ко всякой, даже минимальной лучевой нагрузке на щитовидную железу и по возможности избегать ее, особенно у молодых пациентов. Повторные радионуклидные исследования у неонкологических пациентов должны быть веско аргументированы.

В настоящее время имеется отчетливая тенденция к применению максимально безопасных для пациента методов исследования, среди которых все большее значение приобретает ультразвуковое исследование щитовидной железы.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Рентгенологические исследования при заболеваниях щитовидной железы включают, кроме обязательной рентгенографии органов грудной клетки, специальные методики.

Больному с увеличенной щитовидной железой выполняется мягкотканная рентгенография области шеи и томография шейного отдела трахеи. Результаты этих исследований позволяют судить о размерах щитовидной железы, уровне ее нижних полюсов, распознать смещение трахеи, оценить ширину просвета трахеи, состояние ее стенок, а при наличии сужения просвета трахеи — степень и протяженность этих изменений. На рентгенограммах может быть обнаружен еще один важный диагностический признак — отложение извести в толще железы или узла, а также в капсуле узла. Мелкие слоистые кальцификаты характерны для злокачественных новообразований, а крупные отложения извести, особенно по периферии узла, более типичны для доброкачественных процессов.

При больших узловых образованиях щитовидной железы (зоб, карцинома), а также узлах, расположенных в латеральных отде-

лах железы за грудиной, и при рецидивах злокачественной опухоли очень важно контрастное исследование пищевода. Рентгенография пищевода позволяет выявить смещение и сдавление его стенок, а также прорастание стенки пищевода при раке щитовидной железы.

Тиреоидолимфография — метод рентгеноконтрастного исследования щитовидной железы. Используются водорастворимые контрастирующие вещества (верографин) или высокодисперсные масляные растворы (липиодол) [66, 72]. Контрастирующее вещество (4-5 мл верографина или 1,5-2 мл липиодола) вводят в пальпаторно неизмененную ткань каждой доли щитовидной железы. Рентгенограммы при использовании водорастворимых веществ производят сразу после введения препарата (или в течение 30-60 мин после введения), а при введении масляных растворов — через 24 ч. Отношение к методу противоречивое. Ряд клиницистов считают, что тиреоидолимфография позволяет распознавать даже минимальные узлы и полезна для диагностики ранних стадий рака щитовидной железы [64]. Другие, напротив, относятся сдержанно к этой методике. По нашему мнению, тиреоидолимфографию не следует относить к обязательным методам обследования больного при заболевании щитовидной железы. По информативности этот метод заметно уступает эхографии и пункционной биопсии и, в отличие от последних, связан с дополнительной лучевой нагрузкой.

Компьютерная томография редко используется для диагностики опухолей щитовидной железы. При типичном расположении щитовидной железы необходимости в этом исследовании, как правило, нет. Компьютерная томография имеет важное значение для топической диагностики опухолей, возникших в дистопированной ткани щитовидной железы.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные методы иммуноферментного или радиоиммунологического анализа позволяют определить концентрацию тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Это наиболее точный метод оценки функционального состояния щитовидной железы. Однако следует учитывать, что информативность отдельных показателей различна в определенных ситуациях.

Общий Т4 отражает функциональную активность щитовидной железы. Уровень его колеблется от 65 до 160 нмоль/л. Он повышается при явном гипертиреозе и снижается при гипотиреозе. Определение концентрации Т4 позволяет подтвердить нарушения функции щитовидной железы и оценить адекватность проводимой терапии. Недостаток этого показателя заключается в том, что содержание общего Т4 может меняться (увеличиваться или уменьшаться) из-за изменений в системе связывающих белков.

Свободный Т4 более надежно, чем общий, отражает функцию щитовидной железы. Его концентрация в норме составляет 11—25 пг/мл.

Общий Т3 информативен для оценки гипертиреоза, особенно у пациентов с так называемым Т3-токсикозом, когда Т3 повышен, а Т4 — нет.

Нормальное содержание Т3 колеблется от 1,2 до 3,2 нмоль/л.

Концентрация Т3 более точно, чем Т4, отражает тяжесть тиреотоксикоза и является наиболее чувствительным тестом для выявления рецидива заболевания. При гипертиреозе уровень Т3 часто возрастает в большей степени, чем Т4, поскольку усиливается не только секреция тиреоидных гормонов, но и периферическая конверсия Т4 в Т3.

Содержание Т3 менее информативно для выявления гипотиреоза, так как его концентрация при недостаточной функции щитовидной железы может быть нормальной (особенно при легкой степени гипотиреоза). Кроме того, в ряде случаев в силу экстра-тиреоидных причин нарушается процесс дейодирования Т4 и количество Т3 понижается. Такое понижение Т3 возможно при тяжелой травме, стрессе, голодании, после обширных оперативных вмешательств, а также в связи с приемом некоторых лекарственных препаратов (амиодарон, фенобарбитал, бета-адреноблокаторы, пропилтиоурацил).

Общая концентрация Т3 может быть повышенной или пониженной из-за изменений в системе связывающих белков.

Нормальный уровень свободного Т3 колеблется от 2,5 до 5,8 пг/мл.

Концентрация ТТГ является наиболее информативным и чувствительным показателем функционального состояния щитовидной железы и позволяет выявить скрытые (субклинические) формы патологии, когда содержание Т3 и Т4 остается в пределах нормы.

Определение содержания ТТГ является самым надежным методом распознавания субклинических форм гипотиреоза.

Тест-системы, которые используются для определения содержания ТТГ, обладают различной чувствительностью. Поэтому результаты исследования и нормальные показатели могут отличаться в разных лабораториях. Эти различия не велики.

Нормальный уровень ТТГ составляет от 0,2-3,2 до 0,5-5,0 мЕд/л.

Определение антител к тиреоглобулину, рецептору ТТГ и к тиреоидной пероксидазе (микросомальный антиген) используется для диагностики аутоиммунных заболеваний (аутоиммунного тиреоидита и диффузного токсического зоба, послеродового тиреоидита, эутиреоидной офтальмопатии).

При этих заболеваниях титр антител может быть повышен в 1000 и более раз и является косвенным показателем тяжести аутоиммунного процесса. Умеренное увеличение титра антител не является признаком заболевания щитовидной железы.

Определение тиреоглобулина (ТГ) в сыворотке используется для раннего выявления рецидива и метастазов дифференцированного рака щитовидной железы.

Тиреокальцитонин является маркером медуллярного рака щитовидной железы. В норме содержание этого гормона составляет для мужчин менее 100 нг/л, а для женщин — менее 25 нг/л. Повышение концентрации тиреокальцитонина является самым ранним признаком рецидива медуллярного рака, задолго до появления клинических признаков.

Определение содержания кальцитонина используется при обследовании родственников больного при семейной форме медуллярного рака щитовидной железы.

Часть III

НЕТОКСИЧЕСКИЙ

ЗОБ

Глава 3 УЗЛОВОЙ НЕТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Зобом принято называть стойкое увеличение щитовидной железы, не связанное с воспалением или злокачественным ростом. Это увеличение может быть равномерным, диффузным или носить очаговый характер (диффузный и узловой зоб). Исходом такой гипертрофии с выраженными дистрофическими изменениями является формирование кист. При наличии одиночного узла в щитовидной железе клиницисты часто ставят диагноз «аденома», что не совсем верно, поскольку аденома — это морфологическое понятие. Однако этот термин принят в отечественной и зарубежной литературе.

Узловой нетоксический зоб представляет собой, вероятно, самое частое заболевание щитовидной железы. Точных статистических данных о частоте узлового нетоксического зоба нет. Литературные сведения обычно свидетельствуют о частоте узловых зобов среди больных, оперированных по поводу различных заболеваний щитовидной железы. Естественно, что эти сведения не дают представления об истинном положении вещей. В связи с этим очень ценны секционные данные, согласно которым среди клинически неизмененных щитовидных желез в 50% наблюдений выявляются узлы (одиночные или множественные). У женщин старше 50 лет узлы в ткани щитовидной железы выявляются столь часто, что расцениваются как физиологическое явление. Около 5% людей в популяции имеют узлы более 1 см в диаметре, узлы меньшего размера встречаются даже чаще [102, 156]. В эндемичных по зобу районах узловые формы зоба составляют иногда 50-70%. Таким образом, узловатые образования в ткани щитовидной железы наблюдаются чрезвычайно часто.

Узловой нетоксический зоб наблюдается преимущественно у женщин. Преобладание женщин среди больных зобом выражено более, чем среди больных злокачественными новообразованиями щитовидной железы. Соотношение мужчины/женщины среди

больных узловым нетоксическим зобом составляет 1:10 и даже 1:20 [14, 158]. Среди наблюдавшихся нами больных узловым нетоксическим зобом это соотношение составило 1:6,2.

Заболевание встречается во всех возрастных группах, но чаще у лиц старше 30 лет. Среди наших пациентов 60% были в возрасте от 30 до 49 лет и только 12% больных — моложе 30 лет. Злокачественные опухоли щитовидной железы в младшей возрастной группе (до 30 лет) наблюдаются заметно чаще (см. главу 13). Преобладающее большинство оперированных по поводу зоба больных (85%) были в возрасте от 30 до 60 лет.

Несомненно, у женщин старшей возрастной группы (старше 50 лет) очаговые гиперплазии щитовидной железы часто не что иное, как проявление возрастных патологических состояний. На это обстоятельство клиницисты, к сожалению, не обращают должного внимания. Между тем следует согласиться с В. М. Диль-маном [30], который считает, что «по существу нет физиологии человека вообще, а есть возрастная физиология и соответственно эндокринология».

Понимание сути очаговой тиреоидной гиперплазии в различных возрастных группах чрезвычайно важно для выработки рациональной лечебной тактики.

ПАТОГЕНЕЗ УЗЛОВОГО НЕТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Изучение этиологии и патогенеза зоба имеет длинную историю. Во всем мире накоплен огромный опыт в изучении преимущественно эндемичных форм зоба. Несмотря на известные успехи в этом вопросе, патогенез эутиреоидной гиперплазии вообще и узловой ее формы в частности не совсем ясен. Не ясно, например, почему в одних случаях развивается диффузная гиперплазия, а в других формируются узловые образования в щитовидной железе. Спорным остается вопрос об общности механизмов патогенеза при эндемической и спорадической формах заболевания. По мнению ряда исследователей, деление зоба на спорадический и эндемический в значительной мере условно [75].

Общепринятой является точка зрения, что дефицит йода и дефекты его метаболизма приводят к снижению концентрации ти-

реоидных гормонов в крови, которое по механизму обратной связи сопровождается усиленной продукцией ТТГ, приводит к компенсаторному увеличению количества тиреоцитов (зобогенный эффект). Однако теория йодной недостаточности не является универсальной, так как не может, в частности, объяснить следующие хорошо известные факты:

- 1) тяжесть зобной эндемии не зависит от степени дефицита йода в окружающей среде;
- 2) в эндемичном районе не все жители страдают зобом;
- 3) интенсивная профилактика йодом не может полностью предотвратить возможность заболевания зобом, хотя и снижает частоту этого заболевания в эндемичном районе;
- 4) нетоксический зоб далеко не всегда сопровождается повышением уровня ТТГ в крови.

Все это позволяет утверждать, что в происхождении зоба, кроме дефицита йода, существенную роль играют и другие факторы [43].

Важную роль в развитии нетоксического зоба, несомненно, играют генетические факторы. Об этом косвенно свидетельствуют более частое развитие зоба, даже в эндемичном районе, у членов одной семьи, а также часто наблюдаемые различные заболевания щитовидной железы у лиц, страдающих хромосомными болезнями (синдром Дауна, Клайнфелтера, Тернера). Поскольку синдромы Клайнфелтера и Тернера связаны с хромосомой X, высказано предположение, что патологические изменения хромосомы X могут привести к нарушению функции щитовидной железы. Суть возможных врожденных дефектов может быть разнообразной: это может быть наследственно обусловленное изменение порога чувствительности к недостатку йода в окружающей среде (вода, пища) или различного рода дефекты ферментных систем, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов [63, 75].

По мнению В. В. Потина и С. Д. Сазоновой [75], причиной развития нетоксического зоба могут быть нарушения регуляции щитовидной железы, проявляющиеся в повышенной чувствительности железы к тиреотропной стимуляции.

В последние годы большую роль в патогенезе различных заболеваний щитовидной железы отводят аутоиммунным механизмам (см. главу 6). В 1980 г. в сыворотке больных с заболе-

ваниями щитовидной железы обнаружен новый тип иммуноглобулинов (IgG), которые специфически стимулировали рост паренхимы щитовидной железы, но не функцию железы. Эти иммуноглобулины получили название ростостимулирующей активности (РСА). Полагают, что РСА, вероятнее всего, не связана с функциональным состоянием щитовидной железы, поскольку уровень ее не связан с концентрацией тиреоидных гормонов и ТТГ в крови. Примечательно, что частота обнаружения РСА при узловатых формах зоба (84%) выше, чем при диффузном зобе [43].

Вероятнее всего, в развитии нетоксического зоба имеют значение несколько факторов. В одних случаях преобладает роль недостаточности йода, в других — на первое место выходят аутоиммунные механизмы [43, 63].

А. Д. Назаров и С. И. Сурков [63] рассматривают патогенез нетоксического зоба как стадийный процесс «с постепенным включением различных уровней регуляции». По мнению авторов, на 1-м этапе патогенеза происходит скрытая реализация предсуществующих интратиреоидных дефектов, проявляющихся в ответ на любые неблагоприятные воздействия (дефицит йода). Поскольку компенсаторные механизмы развиты у отдельных лиц в разной степени, то при выраженных адаптационных возможностях процесс может длительно оставаться на стадии автономной гиперплазии с сохранением нормальной концентрации тиреоидных гормонов. Истощение этих компенсаторных механизмов потребует включения центрального звена, активации гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, направленной на поддержание эутиреоза. Это 2-й этап патогенеза.

Вероятно, определенное значение в развитии зоба имеет бактериальная и вирусная инфекция. Серологические доказательства ее были обнаружены у 44% больных с различными заболеваниями щитовидной железы и только у 10% здоровых людей [13, 33]. По нашим наблюдениям, примерно у 50% больных зобом имеется хронический тонзиллит.

Таким образом, патогенез узлового нетоксического зоба сложен и складывается из многих факторов. Ведущее значение в развитии этого заболевания имеют дефицит йода, а также неполноценность интратиреоидных ферментативных процессов (нередко генетически обусловленная).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА УЗЛОВОГО ЗОБА

Клиническая картина узлового нетоксического зоба зависит от его локализации (узел в нормально расположенной или в дистопированной тиреоидной ткани) и размеров узла. Клиническая картина узлового зоба, который развился в нормально расположенной щитовидной железе, определяется прежде всего размерами узла.

Небольшие, до 1,5 см интратиреоидные узловые образования не причиняют никаких беспокойств, и больной не подозревает об их существовании. Такого рода изменения врач часто не обнаруживает при пальпации щитовидной железы, и они выявляются только при УЗИ или на секции. Узлы больших размеров уже вызывают некоторую деформацию переднего отдела шеи и становятся заметными для больного и окружающих. В таких случаях пациента обычно беспокоит сам факт существования узла на шее. Зоб значительных размеров вызывает смещение и сдавление соседних анатомических образований, прежде всего трахеи. При этом односторонний узел вызывает преимущественно смещение трахеи в здоровую сторону, заметно не сужая ее просвет. Многоузловой зоб, циркулярно охватывающий трахею, может привести к стенозу последней. Следует заметить, что такие процессы в настоящее время наблюдают сравнительно редко. Значительные функциональные нарушения (стеноз трахеи, сдавление пищевода с явлениями дисфагии) возникают преимущественно при зобах, развившихся из дистопированной или эктопированной тиреоидной ткани.

ДИАГНОСТИКА УЗЛОВОГО ЗОБА

Диагностика узлового нетоксического зоба типичной локализации обычно не представляет трудностей. Распознавание этого заболевания возможно без всяких дополнительных методов обследования. Только жалобы больного и пальпаторно определяемое образование узлового характера в проекции щитовидной железы, смещающееся при глотании вместе с гортанью, позволяют поставить правильный диагноз. Дополнительные

методы обследования нужны для того, чтобы выяснить природу узла, то есть решить, не является ли пальпируемый узел злокачественной опухолью.

Выяснение этого вопроса имеет принципиальное значение, поскольку определяет выбор лечебной тактики, а при наличии показаний и объем оперативного вмешательства.

Эта основная диагностическая задача определяет в свою очередь выбор и, что не менее важно, последовательность диагностических процедур.

Как уже было отмечено, наиболее информативными методами обследования щитовидной железы, позволяющими провести дифференциальную диагностику между доброкачественным процессом и раком щитовидной железы, являются УЗИ и пункционная биопсия узла. Поэтому больному с узлом в щитовидной железе необходимо выполнить эхографию железы, а затем — пункционную биопсию узла. Эти два исследования являются тем минимумом, который позволяет в кратчайший срок не только определить природу процесса, но и верифицировать структуру опухоли. Если нет возможности выполнить эхографию, то следует начинать с пункционной биопсии.

Радионуклидная сцинтиграфия имеет меньшее диагностическое значение (см. главу 2). Однако этот метод позволяет уточнить функциональную активность узла.

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ УЗЛОВОМ НЕТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

Выбор лечебной тактики при узловом нетоксическом зобе, несмотря на кажущуюся простоту, является одним из наиболее сложных и спорных вопросов. Многие клиницисты настаивают на обязательном хирургическом лечении всех, по крайней мере одиночных, узловых образований в щитовидной железе, мотивируя такую тактику опасностью малигнизации одиночных узлов.

По нашему глубокому убеждению, нельзя рассматривать удаление узлового зоба как профилактику рака щитовидной железы. Утвердившаяся в последние годы тенденция к обязательно-

му оперативному лечению всех узловых образований щитовидной железы настораживает. Не вызывает сомнений, что показания к операции в таких случаях должны быть веско аргументированы. Это, вероятно, наиболее ответственный и трудный вопрос, который должен решить клиницист.

Задача заключается прежде всего в том, чтобы «не пропустить» дифференцированный рак, который клинически часто протекает точно так же, как и аденома щитовидной железы. Отсюда важность обязательной морфологической верификации изменений в щитовидной железе до операции. Естественно, что все узловые образования щитовидной железы, по клиническим проявлениям подозрительные в отношении опухоли, подлежат оперативному лечению. В таких случаях операция является и последним диагностическим методом. Необходимость операции не вызывает сомнений при больших узлах, приводящих к деформации шеи, смещающих трахею. Показанием к операции могут быть и соображения косметического характера, особенно когда речь идет о молодых пациентках.

Вопрос об объеме операции по поводу узлового нетоксического зоба решается в конечном счете в зависимости от результатов ревизии щитовидной железы, которая часто меняет представление о характере и масштабе изменений в железе. Поэтому, говоря о принципиальных вопросах тактики, следует прежде всего решить, каким должен быть минимальный объем вмешательства при одиночном узле, расположенном в пределах доли щитовидной железы. Мнения по этому поводу противоречивые. Ряд хирургов считают возможным ограничиться в таких случаях резекцией части доли с узлом или даже энуклеацией узла [14, 31]. Надо заметить, что такой щадящей тактики придерживаются именно сторонники обязательного хирургического лечения всех одиночных узловых образований щитовидной железы. При этом они явно противоречат себе: с одной стороны, операция необходима во всех случаях, так как существует опасность малигнизации узла, с другой — можно ограничиться энуклеацией узла, не будучи уверенным в его природе. Необходимо подчеркнуть, что вопрос о минимальном объеме вмешательства при одиночных узловых образованиях щитовидной железы носит принципиальный характер. Он тем более важен, что речь идет об очень распространенном заболевании.

Можно с уверенностью сказать, что минимальным оперативным вмешательством по поводу солитарной аденомы щитовидной железы должна быть гемитиреоидэктомия (удаление пораженной доли с перешейком). Такой тактики сегодня придерживается большинство клиницистов. Правомочность такого тактического подхода становится очевидной, если исходить из четких показаний к оперативному вмешательству. Как уже было отмечено, одним из наиболее веских показаний к операции по поводу одиночного узла в щитовидной железе является невозможность исключить опухолевую природу процесса. Далее будет показано, что дифференцированные карциномы щитовидной железы нередко носят многофокусный характер с локализацией очагов в пределах одной доли. Поэтому если при исследовании удаленной доли будет распознан рак, гемитиреоидэктомия является достаточным по объему вмешательством. Что касается энуклеации солитарного узла, то это заведомо порочная операция, которая неизбежно ведет к рецидиву опухоли и развитию имплантационных метастазов. Поэтому следует принципиально отказаться от нее, и выполнение энуклеации узла рассматривать как серьезную тактическую ошибку, требующую обязательного повторного вмешательства, если операция производилась по поводу опухоли.

При многоузловом зобе, когда имеются изменения в обеих долях, вопрос об объеме операции решить бывает нелегко. При этом принципиально следует воздерживаться от экстирпации железы и стремиться по возможности сохранить нормальную ткань, чаще в области верхних полюсов.

Другой спорный вопрос — это методика оперативного вмешательства. Как оперировать — субфасциально или экстрафасциально? Как показала дискуссия на страницах журнала «Вестник хирургии им. И. И. Грекова» в 1985 г., мнения по этому поводу противоречивы, но в значительной степени связаны с не вполне четким определением предмета спора. Известно, что щитовидная железа имеет собственную капсулу в виде тонкой фиброзной пластинки и фасциальное влагалище, образованное висцеральным листком IV фасции. Между капсулой железы и ее влагалищем имеется рыхлая клетчатка, в которой лежат артерии, вены, нервы и околощитовидные железы. Фасциальное влагалище железы столь нежное и тонкое, что сохранить его попросту невозможно, это привело бы к неизбежному удалению околощитовидных телец. Поэтому речь

идет об экстракапсулярном и интракапсулярном методах выделения щитовидной железы. Получившая широкое распространение в нашей стране субфасциальная методика операции по О. В. Николаеву предполагает субкапсулярное выделение доли с оставлением тонкой пластинки тиреоидной паренхимы в «опасной зоне», по задней поверхности доли. Такая методика, по мнению ее сторонников, защищает от тяжелых послеоперационных осложнений - повреждений околощитовидных желез и возвратных нервов. Надо заметить, однако, что эта методика имеет и ряд существенных недостатков. Прежде всего нарушается абластичность операции, и потому такая методика принципиально непригодна при опухолевом процессе. Интракапсулярная методика выделения доли щитовидной железы с оставлением тиреоидной паренхимы на капсуле железы, с одной стороны, создает условия для возможного рецидива заболевания, а с другой - невыгодные условия для повторного вмешательства.

Наш опыт позволяет считать, что экстракапсулярная методика мобилизации щитовидной железы является предпочтительной независимо от характера патологического процесса. Технически безупречное ее выполнение, тщательный гемостаз с изолированной перевязкой сосудов позволяют свести к минимуму опасность послеоперационных осложнений.

Таким образом, необходимость оперативного вмешательства по поводу узлового нетоксического зоба должна быть аргументирована. А как поступить с небольшим узлом, который не причиняет больному никаких беспокойств и доброкачественная природа которого не вызывает сомнений? Небольшие (до 2 см) мягкие узлы в щитовидной железе подлежат наблюдению и гормонотерапии. Надо заметить, что вопросы консервативного лечения узлового нетоксического зоба изучены недостаточно. Многочисленные публикации относительно использования тиреоидных гормонов у таких больных приводят противоречивые, чаще отрицательные результаты. Клинический эффект от супрессивной терапии колеблется от 0 до 68% [13, 105]. Некоторые клиницисты даже считают, что для самостоятельного лечения узлового нетоксического зоба гормоны щитовидной железы применять не следует [13, 14]. Необходимо отметить, что иногда отсутствие клинического эффекта от гормонотерапии при одиночных узловых образованиях в щитовидной железе несомненно связано с ошибочным определением показаний к ее проведению. Как уже было отмечено, понятие «узловой нетоксический

зоб» включает в себя ряд совершенно различных по своей сути процессов — от очаговых гиперплазии и истинных аденом до выраженных дистрофических изменений. Естественно, что нельзя ожидать эффекта от гормонотерапии при наличии выраженных дегенеративно-дистрофических изменений с фиброзом и кальцинозом тиреоидной ткани. Напротив, вероятность того, что очаговые пролифераты или аденома окажутся гормоночувствительными, очень велика. Поэтому, решая вопрос о возможности гормонотерапии по поводу узлового нетоксического зоба, необходимо попытаться уточнить (с помощью УЗИ и пункционной биопсии) сущность процесса. Суточная доза препарата подбирается индивидуально с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, массы тела больного и индивидуальной переносимости препарата и составляет для левотироксина в среднем 50-100 мкг. Если прием тиреоидина (левотироксина) сопровождается тахикардией, то необходимо назначить в-адреноблокаторы (анаприлин, индерал, обзидан). Эффект от гормонотерапии можно ожидать только через 3-5 мес. Уменьшение размеров узла, а также отсутствие признаков его роста являются показанием для продолжения гормонотерапии. При хорошей переносимости препарата лечение должно быть длительным (не менее года). Т. Morita и соавт. [137] считают, что в качестве показателя эффективности гормонотерапии может быть использовано определение содержания сывороточного тиреоглобулина (ТГ). Авторы показали, что у больных с одиночным узлом в щитовидной железе при результативном применении тироксина уровень ТГ крови резко снизился. При отсутствии эффекта от гормонотерапии концентрация ТГ в крови заметно не менялась.

Консервативными мерами могут быть излечены небольшие кисты щитовидной железы. Производят повторные пункции кисты с удалением ее содержимого. Обычно бывает достаточно 2-3 пункций. Некоторые авторы рекомендуют после удаления содержимого кисты вводить в полость 1-2 мл раствора тетрациклина или 95% этиловый спирт. Этаноловую деструкцию успешно используют и для лечения токсических аденом [15]. Мы ограничивались только повторными пункциями с хорошим клиническим эффектом.

Глава 4

АТИПИЧЕСКОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ЗОБА И АБЕРРАНТНЫЙ ЗОБ

В процессе эмбриогенеза щитовидной железы возможны два вида нарушений. Зачаток щитовидной железы может задержаться на месте первоначальной закладки или, напротив, спуститься необычно низко. Наиболее частая локализация такой эктопированной (или дистопированной) щитовидной железы — корень языка и средостение. В подобных случаях щитовидная железа отсутствует на своем обычном месте, а дистопированная ткань выполняет ее функции.

В процессе эмбриогенеза от зачатков щитовидной железы могут отшнуроваться небольшие участки — это аберрантная добавочная ткань щитовидной железы, которая может быть найдена на всем протяжении от корня языка до дуги аорты. Наиболее часто аберрантная ткань щитовидной железы встречается в области подъязычной кости соответственно положению эмбрионального щитовидно-язычного протока. Р. И. Венгловский (1907) показал, что приблизительно в половине случаев на трупах, взрослых людей обнаруживаются остатки ткани щитовидной железы на передней поверхности тела подъязычной кости, у верхнего ее края, в толще языка. Ткань щитовидной железы обнаруживается в средостении, в стенке трахеи, пищевода, в диафрагме. Аберрантная тиреоидная ткань может располагаться вокруг щитовидной железы, по задней ее поверхности, особенно вблизи перешейки. Очаги тиреоидной ткани могут находиться даже в жировой клетчатке и скелетных мышцах (рис. 3).

В этих эмбриональных зачатках могут развиваться все патологические процессы, свойственные тиреоидной ткани (гиперплазия, опухоль). Гиперплазия эмбриональных зачатков тиреоидной ткани ведет к развитию аберрантного зоба, локализация которого может быть самой разнообразной (в толще языка, в средостении). В литературе имеются единичные сообщения о внутрисердечном расположении аберрантного зоба. В. Kantelip и соавт. [127] на-

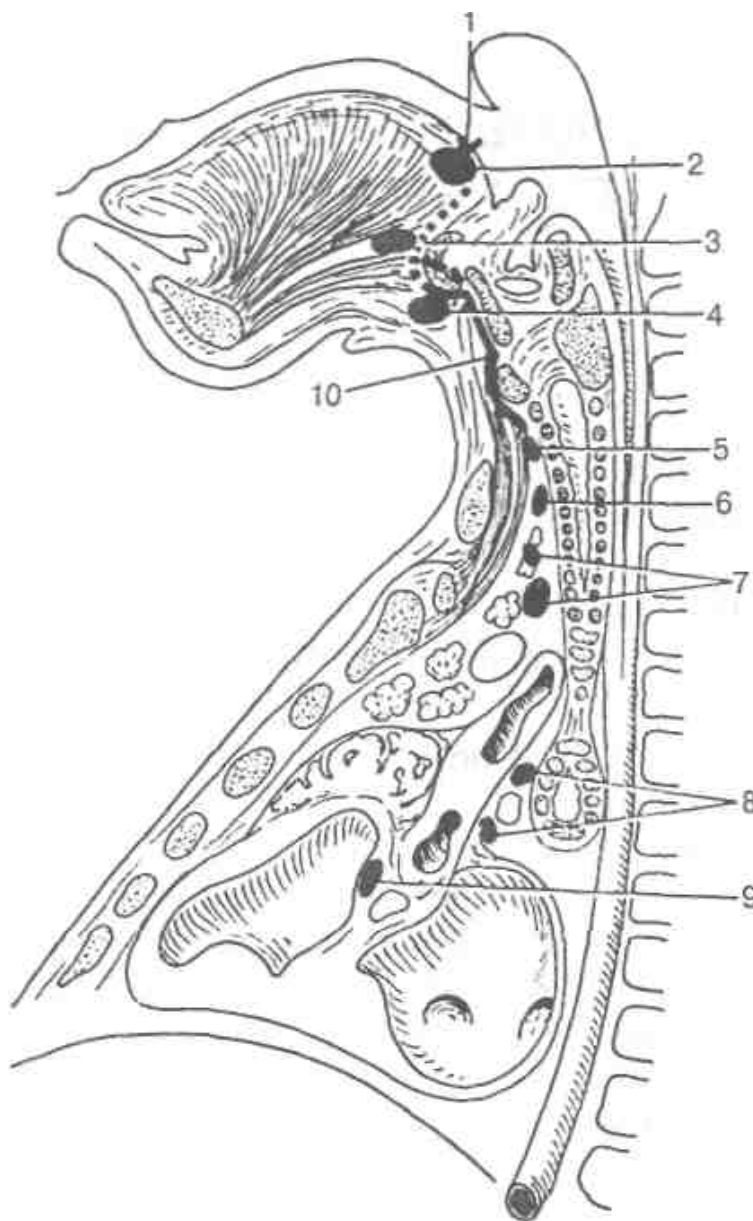


Рис. 3. Схема наиболее частой аномальной локализации ткани щитовидной железы (у эмбриона) (по Werner S., Ingbar S., 1978).

1,2 — слепое отверстие и корень языка; 3 — подъязычная область; 4 — подъязычная кость; 5 — перешеек щитовидной железы; 6 — нижняя претрахеальная область; 7 — средостение; 8 — перикард; 9 — область сердца; 10 — щитовидно-язычный проток.

блюдали мужчину 25 лет с клинической картиной стеноза легочной артерии. При эхокардиографии обнаружена опухоль в правом желудочке, исходящая из межжелудочковой перегородки и сдавливающая клапаны легочной артерии. Больной оперирован, удален опухолевый узел в фиброзной капсуле массой 100 г. При

гистологическом исследовании обнаружено, что узел представлен тиреоидной тканью, содержащей фолликулярную аденому.

Авторы нашли в литературе два аналогичных наблюдения.

Что касается так называемых боковых аберрантных зобов, то убедительно показано, что истинная аберрантная ткань щитовидной железы на боковой поверхности шеи встречается чрезвычайно редко. Специальные исследования лимфатических узлов шеи, располагавшихся по ходу сосудистого пучка (глубокая латеральная группа), полученных при радикальных операциях по поводу различных опухолей органов шеи (исключая рак щитовидной железы), и исследования секционного материала показали, что нормальная дистопированная тиреоидная ткань в лимфатических узлах шеи — большая редкость. Так, R. Gerard-Marchant [116] обнаружил тиреоидную ткань в 3 из 8131 исследованного лимфатического узла в области шеи. Узлы, которые располагаются по ходу сосудистого пучка шеи под грудиноключично-сосцевидной мышцей, в подавляющем большинстве случаев оказываются метастазами высокодифференцированного рака щитовидной железы [12, 66]. Особенности метастазирования этих опухолей будут подробно рассмотрены в соответствующем разделе книги.

При необычном расположении зоба очень важно правильно оценить характер порока: что является источником его развития — эктопированная или аберрантная добавочная тиреоидная ткань. Ответить на этот вопрос можно, оценив состояние щитовидной железы. Выявление тиреоидной ткани в корне языка при наличии щитовидной железы позволяет говорить об аберрантном язычном зобе. Если язычный зоб является единственной функционирующей тиреоидной тканью, то следует говорить о дистопии щитовидной железы. Четкое представление об источнике развития зоба позволяет более рационально решить вопрос об объеме вмешательства и, главное, последующей терапии.

Наиболее частым примером атипично расположенного зоба является загрудинный зоб.

ЗАГРУДИННЫЙ ЗОБ

Загрудинным называется зоб, значительная часть которого опускается ниже уровня яремной вырезки грудины. Степень опу-

щения может быть различной, однако верхний полюс зоба обычно доступен пальпации.

Внутригрудной зоб целиком располагается в грудной полости. Эти формы зоба отличаются патогенетически. Загрудинный зоб — результат тиреоптоза, постепенного опускания щитовидной железы за грудину. Внутригрудные зобы развиваются, как правило, из эктопированных эмбриональных зачатков щитовидной железы.

Основным источником развития загрудинного зоба является низко расположенная щитовидная железа. Возникающие в нижнем полюсе такой железы узлы постепенно в процессе роста могут опускаться за грудину и ключицу. Сопротивление мощных передних мышц шеи (особенно у мускулистых мужчин с короткой шеей) препятствует росту зоба кпереди, а движение узла при глотании, его собственная тяжесть способствует росту его в сторону наименьшего сопротивления, в сторону средостения, ткани которого чрезвычайно податливы. За грудину может сместиться большая часть зоба. В таких случаях на шее определяется (не всегда) только верхний полюс узла. При повышении внутригрудного давления (кашель, проба Вальсальвы) зоб смещается вверх и выходит из-за яремной вырезки грудины (ныряющий, блуждающий зоб).

Частота загрудинных зобов среди зобов обычной локализации колеблется в широких пределах — от 0,2% до 50%, составляя в среднем 3-6% [16, 71]. Такая пестрота статистических данных объясняется прежде всего отсутствием четкого определения «загрудинный зоб», поскольку нет единодушного мнения, какую же степень опускания щитовидной железы следует относить к загрудинной локализации. Имеет значение, конечно, и отбор больных в специализированные хирургические отделения, приводящий к искусственной концентрации этой формы зоба.

По мнению Б. В. Петровского [71], приблизительно 12-20% всех зобов в той или иной степени опускаются за грудину.

Истинный внутригрудной зоб встречается заметно реже и составляет около 1% всех зобов. Среди опухолей и кист средостения на долю внутригрудных зобов приходится более 30%. Б. В. Петровский [71] приводит данные литературы и собственные наблюдения, согласно которым медиастинальные зобы занимают первое место среди доброкачественных опухолей и кист средостения.

В подавляющем большинстве случаев загрудинный зоб располагается в переднем средостении, зобы заднего средостения —

большая редкость. К 1963 г. нам удалось собрать в литературе всего 104 наблюдения зуба в заднем средостении (рис. 4).

Загрудинный и внутригрудной зуб чаще располагаются справа. Правосторонняя локализация этих зубов столь характерна, что используется в качестве дифференциально-диагностического признака, особенно по отношению к невриномам. Необходимо отметить, что правосторонние загрудинные зубы могут развиваться не только из правой, но, что весьма примечательно, и из левой доли щитовидной железы. Это объясняется тем, что крупные артериальные стволы в левой половине верхнего средостения (дуга аорты, общая сонная и подключичная артерии) оказывают сопротивление растущему зубу, который смещается вправо — в сторону наименьшего сопротивления.

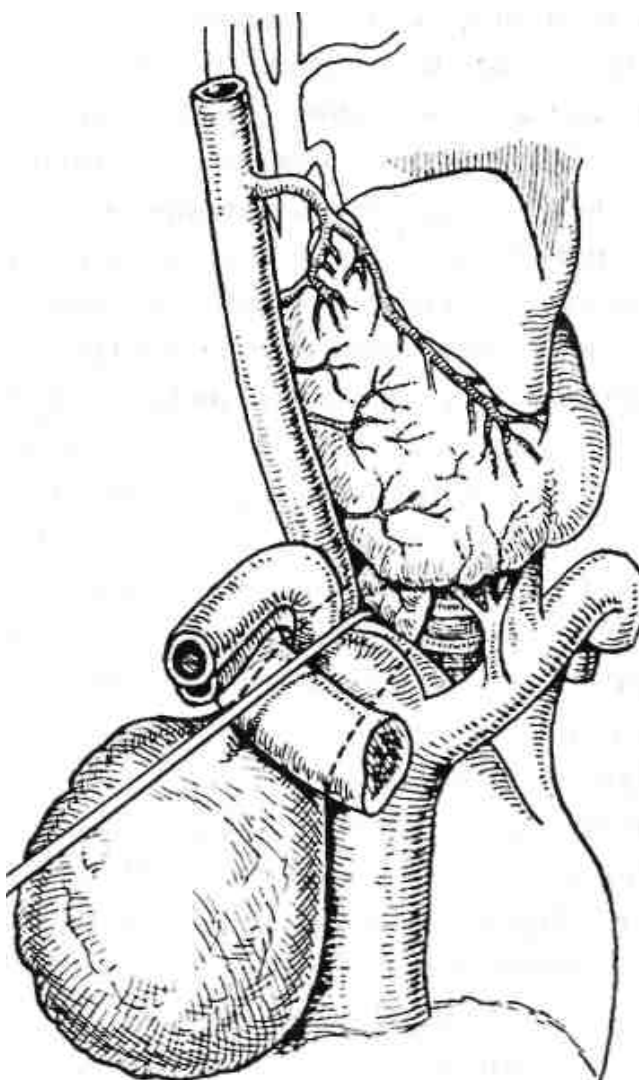


Рис. 4. Задний медиастинальный зуб (по Werner S., Ingbar S., 1978).

Чрезвычайно важны с практической точки зрения топографические взаимоотношения за груди́нного зоба. Естественно, что они индивидуальны и всякий раз отличаются какими-то особенностями. Однако хирург должен иметь представление о наиболее типичных вариантах взаимоотношений зоба с анатомическими структурами (прежде всего крупными сосудами), составляющими средостение.

Топография за груди́нного зоба зависит главным образом от источника его развития (правая доля, левая, перешеек, добавочная щитовидная железа), а также размеров зоба.

Клиническая картина за груди́нного зоба складывается в основном из симптомов, связанных с компрессией и смещением соседних анатомических образований и потому зависит от положения (глубины залегания) и размеров за груди́нного узла. Нарушение функции щитовидной железы при за груди́нном зобе наблюдается сравнительно редко. Признаки тиреотоксикоза, как правило, не резко выражены, их можно отметить у 15% больных.

Ведущими являются дыхательные расстройства, которые связаны со сдавлением и смещением трахеи и крупных бронхов. Расстройства дыхания всегда более выражены при односторонних зобах, смещающих трахею и стенозирующих ее просвет. При двухсторонних зобах происходит постепенное сдавление просвета трахеи без искривления ее оси и признаки стеноза наступают значительно позднее. У 60% наблюдавшихся нами больных с за груди́нным зобом основной жалобой была одышка. Степень нарушения дыхания может быть различной — от незначительной до резко выраженной. Одышка усиливается при физической нагрузке и перемене положения тела. Усиление одышки при горизонтальном положении (без подушки под головой) и при наклоне впереди — чрезвычайно характерные признаки за груди́нного зоба. Расстройства дыхания иногда приобретают характер удушья, которое превалирует в картине заболевания, имитируя бронхиальную астму.

На фоне резкого сдавления и смещения трахеи быстрое увеличение за груди́нного узла вследствие кровоизлияния в ткань зоба может привести к внезапной асфиксии и смерти. Подобные наблюдения неоднократно описаны.

Интересно отметить, что в России первая струмэктомия была произведена Н. И. Пироговым в 1847 г. именно по поводу за груди́нного зоба, который вызывал значительное сдавление трахеи. Вот как описывает это наблюдение Н. И. Пирогов: «Средняя доля

щитовидной железы, распухшая и оплотивевшая до величины куриного яйца, давила на дыхательное горло и начала уже спускаться за вырезку грудины...».

Сдавление крупных бронхов загрудинным узлом может привести даже к ателектазу соответствующих участков легкого.

Длительно существующий стеноз трахеи и вызванная им хроническая дыхательная недостаточность приводят к нарушению кровообращения и развитию легочно-сердечной недостаточности, что раньше называли «механическое диспноэтическое зобное сердце».

Загрудинный зоб при определенных размерах вызывает сдавление крупных сосудов средостения. Прежде всего сдавливаются крупные вены. В результате нарушения оттока развивается синдром верхней полой вены (пастозность лица, шеи, цианоз лица, набухание шейных вен, усиление венозного рисунка на передней грудной стенке за счет компенсаторного расширения подкожных вен).

Значительно реже сдавливаются артерии, чаще других — подключичная артерия. Объективным признаком такого сдавления является разница в наполнении пульса и величине артериального давления на правой и левой верхних конечностях.

В редких случаях загрудинный зоб может вызывать дисфагию. Явления дисфагии были у 12 из 152 наблюдавшихся нами пациентов с загрудинным зобом. Надо отметить, что дисфагия при загрудинном зобе нарастает крайне медленно и никогда не достигает такой степени, как при раке пищевода или кардиоспазме. Однако этот симптом очень пугает больных и является причиной обращения к врачу.

Среди периферических нервов растущим загрудинным зобом могут быть сдавлены возвратный нерв, симпатический ствол, диафрагмальный нерв и плечевое сплетение.

О сдавлении возвратного нерва свидетельствует осиплость голоса. Мы наблюдали 6 пациентов с подобными жалобами. Изменение голоса может быть результатом не только сдавления нерва, но и растяжения его растущим узлом. Осиплость голоса иногда носит перемежающийся характер: то усиливается, то ослабевает. При ларингоскопии можно обнаружить парез соответствующей голосовой складки. Многие клиницисты считают, что клинические признаки пареза возвратного нерва — несомненное свидетельство злокачественной природы процесса. Это не совсем верно. Дело в том, что большие, низко расположенные зобы могут вызвать парез воз-

вратного нерва за счет растяжения его растущим узлом. В результате сдавления симпатического ствола возможно развитие синдрома Горнера [71]. Мы ни разу не наблюдали этого осложнения.

Диагностика загрудинного зоба

Диагностика зоба, частично спускающегося за грудину, обычно проста. Характерные жалобы больных, увеличенная щитовидная железа на шее, нижний полюс, которой не удастся прощупать — все это позволяет поставить правильный диагноз.

Большие трудности возникают при диагностике внутригрудных зобов, которые распознаются только рентгенологически. Рентгенологическое исследование имеет решающее значение в дифференциальной диагностике загрудинных и внутригрудных струм. Для этого производится полипозиционная рентгенотомография, рентгеноконтрастное исследование пищевода, компьютерная томография.

Характерным рентгенологическим признаком загрудинного зоба является наличие затенения в верхнем отделе переднего средостения. Затенение имеет четкие контуры, форму кубка, распространяется на область шеи, смещается при кашле и глотании. Этот признак считают патогномоничным для загрудинного зоба. Надо заметить, что небольшие зобы, которые располагаются строго за грудиной (исходящие из перешейка щитовидной железы), не выявляются при обычной рентгенографии, так как их тень наслаивается на тень грудины. Такие узлы могут быть выявлены только при компьютерной томографии (рис. 5).

Даже небольшие загрудинные зобы обычно вызывают смещение и сдавление трахеи. Степень и направление смещения зависят от размеров и положения зоба. При срединном положении зоба трахея сдавлена в переднезаднем направлении, при асимметричном положении зоба смещена в сторону и сдавлена в боковом направлении. При сдавлении трахеи в переднезаднем направлении очень ценной может быть компьютерная томография, позволяющая объективно оценить степень сужения просвета трахеи и пищевода. Смещение и сдавление трахеи возможно и при других опухолях средостения, но в этих случаях уровень сдавления трахеи никогда не бывает столь высоким, как при загрудинном зобе. Степень сдавления трахеи при других новообразованиях

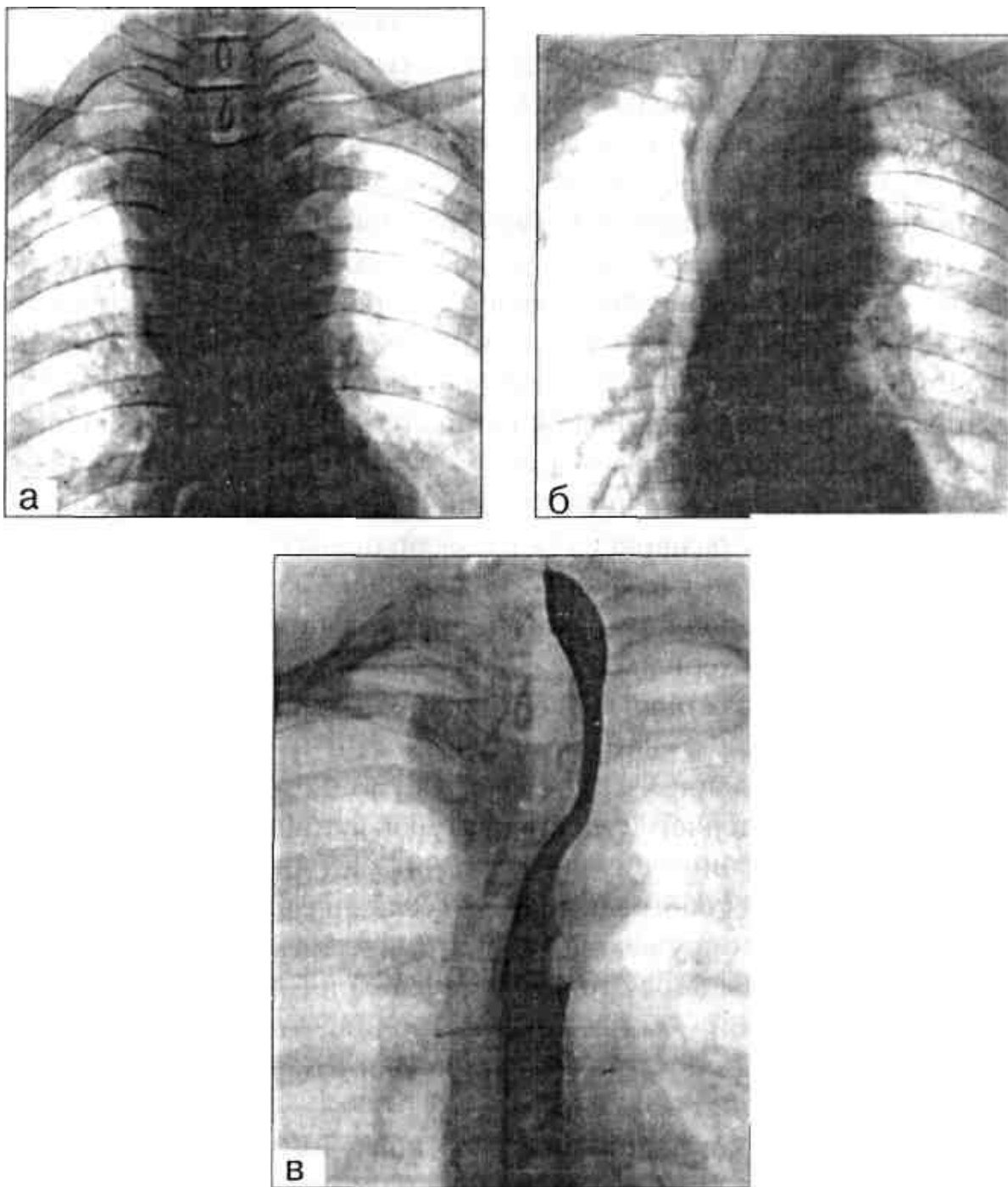


Рис. 5. Рентгенограммы больного с за груди́нным зубом:

а — расширение тени переднего средостения; б — смещение и сдавление просвета трахеи; в — смещение пищевода.

средостения редко бывает столь значительна, как при этом заболевании.

Среди обследованных нами больных с за груди́нным зубом только у 53,9% пациентов рентгенологически определялось отчетливое за-

тенение в области средостения, увеличивающее размеры срединной тени. У 66% больных были обнаружены смещение и сдавление просвета трахеи. Степень сдавления трахеи была различной — от незначительной до резко выраженной, когда просвет трахеи составлял $1/5$ нормальной величины. У 4,8% больных загрудинным зобом обнаружено сдавление и смещение пищевода.

При внутригрудных зобах часто наблюдается их обызвествление. На рентгенограммах видны различной величины округлые или неправильной формы участки обызвествления внутри ткани зоба. Менее характерным является обызвествление капсулы зоба, которая в таких случаях как скорлупа окружает зоб. Мы наблюдали обызвествление зоба у 4 больных.

Особенно большие трудности возникают при диагностике внутригрудных зобов, развившихся из аберрантных щитовидных желез. Так как они не связаны со щитовидной железой на шее, то в рентгенологическом симптомокомплексе в таких случаях отсутствуют три характерных признака: продолжение затенения на область шеи; указанная выше форма затенения в виде кубка; смещение тени при кашле и глотании.

При злокачественном характере загрудинного узла тень его на рентгенограммах теряет четкость контуров и становится неподвижной (теряет способность смещаться при глотании и кашле).

Для выяснения топографоанатомических взаимоотношений загрудинного зоба с окружающими анатомическими образованиями очень информативным методом исследования является компьютерная томография. Эта методика позволила отказаться от пневмомедиастинографии и пневмомедиастинотомографии, которые ранее широко использовались.

Если необходимо уточнить взаимоотношения загрудинного узла с сосудами средостения, то показана контрастная ангиография.

Большую помощь в диагностике может оказать радионуклидная сцинтиграфия. Если узел, находящийся в средостении, накапливает радиоактивный йод, то диагноз внутригрудного зоба не вызывает сомнений. Однако этот метод исследования не всегда оказывается результативным. Дело в том, что загрудинные и внутригрудные зобы обычно функционально малоактивны вследствие выраженных дегенеративных изменений в их ткани. Поэтому способность накапливать радиоактивный йод может быть резко снижена или вовсе отсутствовать.

В наших наблюдениях у больных, которым было выполнено радионуклидное сканирование, находящийся за грудиной узел активно накапливал радиофармпрепарат.

Лечение загрудинного зоба

Единственным способом лечения загрудинного зоба является оперативный метод. Опасность дыхательных расстройств вследствие сдавления и смещения трахеи, угроза асфиксии делают оперативное вмешательство жизненно необходимым.

Одним из наиболее трудных и спорных моментов в хирургическом лечении загрудинного зоба является выбор оперативного доступа, который определяется глубиной положения зоба. Существует единое мнение, что абсолютное большинство загрудинных зобов, в отличие от внутригрудных, могут быть успешно удалены из широкого кохеровского разреза на шее [17, 69, 71, 123]. Действительно, загрудинные зобы, которые являются следствием постепенного тиреоптоза и верхний полюс которых отчетливо определяется на шее, после прошивания и подтягивания за полюс достаточно легко могут быть вывихнуты в рану и удалены (рис. 6). Удаление из шейного доступа зоба, целиком расположенного за грудиной, может быть очень опасным. Вряд ли можно согласиться с рекомендацией некоторых клиницистов перфорировать и частично опорожнять загрудинную часть зоба, чтобы уменьшить его размеры и облегчить выделение [69, 71]. При подобной методике существует реальная опасность кровотечения, остановить которое в узкой, слепой ране может быть очень трудно. Если узел не удастся легко вывихнуть из-за грудины, то следует производить стернотомию.

Для удаления внутригрудных зобов предложено много доступов. Некоторые хирурги предпочитают торакотомию или комбинированный шейно-торакальный доступ, когда производится торакотомия и дополнительно воротниковый разрез на шее [69, 71]. Однако в последние годы все больше сторонников частичной Т-образной стернотомии. При этом доступе производят воротниковый разрез на шее, а грудину пересекают поперечно на уровне четвертого межреберья и продольно вверх до яремной вырезки. Проведенное нами в 1963 г. исследование на трупах по методике В. Ю. Созон-Ярошевича показало, что этот доступ дает оптималь-



Рис. 6. Экстирпированная щитовидная железа с за груди́нным узлом.

ные пространственные возможности при вмешательстве в верхнем отделе переднего средостения. Так как абсолютное большинство внутригрудных зобов располагается в верхнем отделе переднего средостения, этот доступ является наиболее рациональным именно при этом заболевании (рис. 7).

Разумеется, выбор оперативного доступа при за груди́нным зобе должен решаться индивидуально, с учетом особенностей топографии зоба и глубины его положения в средостении. Необходимо помнить, что мобилизация внутригрудных зобов нередко связана с большими техническими трудностями. Примером является следующее наблюдение.

Больной Т., 67 лет, поступил в клинику с жалобами на постоянную одышку, усиливающуюся при малейшей физической нагрузке, кашель с небольшим количеством мокроты. Болен в течение 8 лет, неоднократно лечился в стационарах с диагнозом бронхиальная астма. При поступлении состояние средней тяжести. Положение

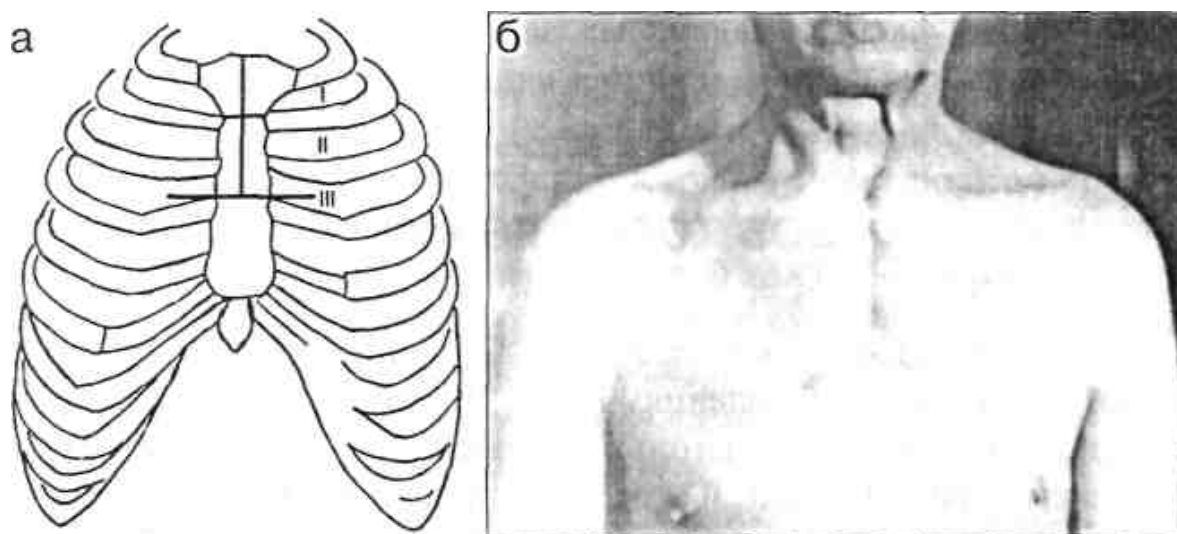


Рис. 7. а — Т-образная стернотомия; б — больной через два года после Т-образной стернотомии.

в постели вынужденное (с приподнятым изголовьем). Гиперемия и одутловатость лица, цианоз губ, расширены поверхностные вены шеи. Щитовидная железа не увеличена. На рентгенограммах грудной клетки на уровне II—VI ребер (считая по задним их отделам) определяется образование овальной формы с четкой границей. Нижний полюс этой опухоли достигает уровня бифуркации трахеи. Опухоль резко смещает трахею вправо и сдавливает ее. На протяжении 4,5 см просвет трахеи составляет $\frac{1}{3}$ нормальной величины. На томограммах средостения на глубине 10, 11 и 12 см определяется значительное смещение трахеи и сужение ее просвета. Опухоль оттесняет пищевод кзади. Проба Вальсальвы положительна. Опухоль слабо накапливает ^{131}I . Поставлен диагноз: опухоль переднего средостения (внутригрудной зуб).

Операция 19.01.61 г. Интубация трахеи перед операцией была невозможна. Под местной анестезией при положении больного с приподнятым головным концом произведены Т-образная стернотомия и дополнительный поперечный разрез на уровне верхнего края ключиц. После рассечения грудины дыхание стало свободным, произведена интубация трахеи. Обнаружена резко увеличенная левая доля щитовидной железы, распространяющаяся вниз до дуги аорты и кзади до боковой поверхности шейных позвонков. Доля удалена.

В данном случае интубация трахеи стала возможной только после стернотомии и декомпрессии средостения. В сложившейся ситуации Т-образная стернотомия, несомненно, была оптимальным оперативным доступом.

При зобах, располагающихся в заднем средостении, наиболее рациональным доступом является заднебоковая торакотомия.

ЗОБ КОРНЯ ЯЗЫКА

Язычный зоб встречается редко. Большинство клиницистов имеют единичные наблюдения [7, 14, 58, 66]. Б. В. Аникандров [5] на 1200 струмэктомий только однажды оперировал больную по поводу язычного зоба. Ю. М. Михайлов и М. Н. Димова [58] среди 609 больных с зобом наблюдали два случая зоба корня языка (0,3%). Б. В. Аникандров к 1964 г. нашел в отечественной литературе описание около 30 случаев язычного зоба.

Как уже было отмечено, язычный зоб может развиваться как из дистопированной, так и из аберрантной тиреоидной ткани. Большинство клиницистов отмечают, что зоб корня языка клинически проявляется в период полового созревания. Это особенно характерно для дистопированного зоба корня языка. В этот период вообще наблюдается физиологическая гиперплазия тиреоидной ткани (юношеский диффузный зоб). Естественно, что гиперплазии подвергается и дистопированная ткань щитовидной железы. Другим провоцирующим фактором может быть беременность.

Если источником развития язычного зоба является аберрантная ткань щитовидной железы, то она начинает проявляться клинически иногда только после удаления основной щитовидной железы.

Заболевание встречается преимущественно у женщин. Преобладание женщин при этой локализации зоба выражено больше, чем при других заболеваниях щитовидной железы. По данным Urban (1933), зоб корня языка встречается у женщин в 19 раз чаще, чем у мужчин.

Клиническая картина заболевания складывается из общих симптомов, обусловленных нарушением функции щитовидной железы, и местных, которые определяются давлением растущего узла на соседние анатомические образования (глотка, надгортанник). Язычный зоб нередко сопровождается симптомами гипотериоза, значительно реже наблюдается картина тиреотоксикоза. Большинство описанных зобов корня языка были сравнительно небольших размеров (не более величины грецкого ореха), и только в редких случаях

достигали размеров куриного яйца. Это объясняется тем, что уже при небольших размерах язычный зоб вызывает функциональные нарушения, заставляющие больного обратиться к врачу.

Зоб корня языка располагается преимущественно по срединной линии языка в области *foramen caecum* и сравнительно редко в области одной из половин языка. Узел имеет округлую форму, гладкую поверхность, широкое основание, четкие границы, расположен частично в толще языка, не смещаем.

Одним из ранних симптомов язычного зоба Б. В. Аникандров [5] считает гнусавость голоса, ощущение инородного тела в глотке. В дальнейшем присоединяются нарушения и затруднения глотания и позднее — дыхательные расстройства, когда узел начинает прикрывать вход в гортань. Одним из наиболее опасных осложнений язычного зоба может быть кровотечение, которое объясняется травматизацией зоба пищей, а также возможность его изъязвления. Н. П. Маслов (1957) даже считает, что кровотечение из полости рта невыясненной этиологии должно заставить врача подумать о возможности существования ткани щитовидной железы в корне языка.

Описаны случаи развития рака из язычного зоба [26]. По мнению А. И. Гнатышака, такая опасность не столь уж велика. На 160 случаев язычного зоба, собранных им в мировой литературе, рак встретился в 4-5 наблюдениях.

В диагностике решающее значение имеет радионуклидная сцинтиграфия, позволяющая не только доказать тиреоидную природу узла, но и уточнить, является зоб аберрантным или это дистопированная ткань щитовидной железы.

Лечение язычного зоба может быть только оперативным. Большинство клиницистов при этом заболевании придерживаются активной хирургической тактики.

Наиболее сложным является выбор оперативного доступа к язычному зобу. Многие хирурги удаляют его через рот. Этот доступ, казалось бы, самый нетравматичный, однако он очень опасен в отношении возможного тяжелого кровотечения. Наш собственный небольшой клинический опыт (2 случая язычного зоба) показывает, что при возникновении кровотечения, особенно при расположении зоба в области спинки корня языка и больших размерах узла, справиться с кровотечением в слепой узкой ране чрезвычайно трудно. Предложены различные приемы для мобилизации языка (рассечение его уздечки, вен, прошивание языка и

подтягивание его за лигатуры, даже рассечение слизистой оболочки дна полости рта вдоль нижней границы языка). Однако они помогают только при небольших размерах узла.

В связи с такими техническими трудностями доступа через рот большинство хирургов предпочитают шейный доступ с надподъязычной фаринготомией. Недостатком этого доступа является только необходимость вскрывать просвет глотки.

Ю. М. Михайлов [58] предложил оригинальный доступ к корню языка без рассечения стенки глотки. Сущность его метода в следующем. Делают разрез кожи от одного угла нижней челюсти до другого. По средней линии разводят (без пересечения) мышцы дна полости рта, рассекают подъязычную кость. Далее II пальцем левой кисти, введенным в рот больного, хирург подает зуб в рану, узел постепенно выделяют и удаляют. Питание больного осуществляется через тонкий зонд, который заводят через нос и держат в зависимости от состояния больного 2-7 дней.

По мнению автора, этот доступ не годится при больших зобах, когда во время операции врач не может достигнуть пальцем нижнего полюса узла. В таких случаях приходится рассекать стенку глотки.

Следует подчеркнуть, что одна из особенностей операции по поводу язычного зоба — это ее кровоточивость, которая объясняется своеобразием кровоснабжения языка. Обеспечение надежного гемостаза возможно только при рациональном оперативном доступе. Описаны случаи столь значительного кровотечения при удалении язычного зоба, что потребовалась перевязка наружных сонных артерий. Некоторые хирурги рекомендуют даже профилактически подводить провизорные лигатуры под наружные сонные артерии.

Определенные трудности вызывает и проведение анестезиологического пособия при операциях по поводу язычного зоба. Большинство клиницистов начинают операцию с наложения трахеостомы, через которую далее проводится ингаляционный наркоз.

Если источником язычного зоба явилась дистопированная ткань щитовидной железы, то его удаление ведет к развитию микседемы. Интересно отметить, что первое сообщение об успешном удалении зоба корня языка с последующим развитием микседемы было сделано в декабре 1896 г. Я. Б. Зельдовичем на заседании Русского хирургического общества Н. И. Пирогова. Это первое в мире сообщение о развитии микседемы после удаления «добавочной» щитовидной железы.

В настоящее время такие дистопированные узлы, если доброкачественная природа их не вызывает сомнений, пытаются пересаживать в подкожную клетчатку брюшной стенки. Описаны случаи удачной аутоотрансплантации удаленного дистопированного зоба.

В дальнейшем с помощью радионуклидной сцинтиграфии можно оценить функциональное состояние такого аутоотрансплантата и рационально корректировать заместительную гормонотерапию. После подобных операций требуется внимательное диспансерное наблюдение за больными. Пересаженная тиреоидная ткань нередко отторгается, и тогда без соответствующей заместительной терапии неизбежно развивается микседема.

СТРУМА ЯИЧНИКА

Тиреоидная ткань может быть обнаружена в опухолях яичников (так называемая струма яичника). М. Ф. Глазунов [24] относил эти новообразования к герминогенным опухолям яичников, тератомам. В отличие от экстрагенитальных тератом, герминогенные опухоли, по мнению М. Ф. Глазунова, не являются результатом эмбрионального порока развития и связаны со способностью половой клетки в патологических условиях расти и дифференцироваться в свойственных ей направлениях, подвергаясь или не подвергаясь малигнизации. Подавляющее большинство этих опухолей находится в состоянии законченной дифференцировки и состоит из различных зрелых тканей. В редких случаях тератома яичника может быть представлена только тканью щитовидной железы — коллоидная струма яичника. Таким образом, струма яичника не имеет никакого отношения к эмбриогенезу щитовидной железы.

Струма яичника наблюдается очень редко. По данным литературы, она составляет 2,7% всех тератом яичников. В свою очередь тератомы составляют 10-12% среди опухолей яичников [24].

Клиническая картина этих новообразований обычно не отличается от картины других доброкачественных опухолей яичника, и тогда тиреоидную природу опухоли выясняет только морфолог. Однако тиреоидная ткань может начать активно функционировать и дать яркую картину тиреотоксикоза. По данным литературы, приблизительно 5-6% овариальных струм сопровож-

даются явлениями гиперфункции. Струма яичника может быть причиной рецидива тиреотоксикоза после оперативного лечения токсического зоба.

Тиреоидная ткань в тератоме яичника может быть источником развития злокачественной опухоли.

Мы наблюдали 5 больных с карциномами, развившимися из овариальной струмы. В одном из этих наблюдений генерализация опухолевого процесса с обсеменением брюшины и метастазами в легкие была причиной гибели больной. Во всех случаях диагноз был поставлен только после операции и морфологического исследования удаленной опухоли, поскольку клиническая картина этих опухолей не имеет специфических особенностей. Понимание сути процесса, его патогенеза при этих опухолях имеет большое практическое значение, так как определяет выбор рациональной лечебной тактики. Дело в том, что обязательным компонентом современного комбинированного лечения злокачественных опухолей яичников является полихимиотерапия. Между тем карциномы из овариальной струмы — это преимущественно высокодифференцированные опухоли, совершенно не чувствительные к химиотерапии. В связи с этим принятые схемы лечения злокачественных опухолей яичников в таких случаях не эффективны.

Мы наблюдали еще одну очень редкую локализацию злокачественной тератомы из тиреоидной ткани.

Больной У., 73 лет, консультирован нами в Ленинградском городском онкологическом диспансере в январе 1989 г. В ноябре 1988 г. в одной из больниц Ленинграда ему произведена правосторонняя нефрэктомия по поводу опухоли почки. Морфологическое заключение: метастаз папиллярного рака щитовидной железы. При обследовании больного никаких клинических данных в пользу опухоли щитовидной железы не обнаружено. Микропрепараты удаленной опухоли пересмотрены (Э. Д. Нейштадт), и выявлена картина сосочкового рака щитовидной железы. Клинические и морфологические данные позволили заключить, что речь идет о злокачественной опухоли, развившейся из зрелой тератомы почки, построенной из тиреоидной ткани.

В этом наблюдении правильная трактовка сути процесса имела прямое отношение к выбору лечебной тактики и позволила аргументированно воздержаться от послеоперационной химиотерапии.

Часть IV

ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Глава 5

ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Токсический зоб — это заболевание, характеризующееся гиперпродукцией тиреоидных гормонов и стойким повышением их содержания в сыворотке крови. Такая стойкая гиперфункция щитовидной железы обычно называется тиреотоксикозом, или гипертиреозом.

В зависимости от характера увеличения щитовидной железы различают диффузный токсический зоб, когда имеется равномерное, диффузное увеличение всех отделов железы, и узловой токсический зоб, когда увеличение щитовидной железы носит очаговый характер.

Гиперфункционирующий узел может быть одиночным (токсическая аденома).

Диффузный токсический зоб известен в литературе как болезнь Базедова, реже — болезнь Грейвса, Парри, Флаяни.

С точки зрения патогенеза и клинической картины узловой и диффузный токсический зоб резко отличаются друг от друга.

Вопросы патогенеза диффузного токсического зоба изучены в большей степени, однако содержат много спорного и неясного.

ПАТОГЕНЕЗ ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) рассматривается в настоящее время как органоспецифическое аутоиммунное генетически обусловленное заболевание, характеризующееся появлением аутоантител к рецепторам плазматических мембран тиреоцитов, близким к рецепторам тиреотропина. Эти аутоантитела получили название тиреостимулирующих иммуноглобулинов (ТСИГ). Они были впервые обнаружены D. Adams и

Н. Purves в 1956 г. и с тех пор являются предметом самого пристального изучения. Установлено, что ТСИГ оказывают на щитовидную железу стимулирующее действие, аналогичное действию тиреотропина [13, 44]. Возникающая под влиянием ТСИГ гиперфункция щитовидной железы сопровождается гипертрофией ее паренхимы и заметным повышением концентрации тиреоидных гормонов в крови. Согласно принципу обратной связи — основного механизма эндокринной регуляции — это должно было бы сопровождаться понижением концентрации ТТГ в крови. Но при диффузном токсическом зобе тиреотропная функция гипофиза не ослабевает и содержание тиреотропина сохраняется в пределах возрастной нормы или слегка снижена. Тиреотропная функция гипофиза при тиреотоксикозе не реагирует даже на ТРГ, который является ее специфическим регулятором [83]. Таким образом, при диффузном токсическом зобе нарушается центральный механизм регуляции функции щитовидной железы, тиреотропная функция гипофиза выходит из-под контроля регулирующих ее факторов.

Секреция тиреоидных гормонов в такой ситуации контролируется периферической регуляторной системой, основная роль в которой, по современным представлениям, принадлежит ТСИГ. Однако роль их в развитии диффузного токсического зоба окончательно не определена. Имеются данные о том, что ТСИГ определяются практически у всех больных диффузным токсическим зобом и что частота выявления этих антител зависит только от чувствительности применяемых методик [44].

Наиболее изучен длительно действующий стимулятор щитовидной железы LATS (Long Acting Thyroid Stimulator). Он обнаруживается в сыворотке больных ДТЗ в 17-76% наблюдений. При тиреотоксикозе в сочетании с офтальмопатией и претибиальной микседемой LATS выделен в 89-100% случаев [20, 44, 83].

Наряду с LATS у больных ДТЗ обнаружены антитела к другим тиреоидным антигенам — тиреоглобулину, микросомальной фракции тиреоцитов, тиреоидной пероксидазе [20, 44].

Несмотря на то, что ТСИГ выявляются не у всех больных диффузным токсическим зобом, их определение оказалось очень полезным для прогноза заболевания, особенно у больных в стадии ремиссии [51]. Терапия тиреостатиками снижает уровень ТСИГ,

что можно рассматривать как иммуносупрессивный эффект. Оперативное вмешательство также приводит к исчезновению ТСИГ у значительного числа больных. У всех больных, у которых после окончания курса лечения в крови определялись ТСИГ, в последующем развился рецидив заболевания.

ТСИГ способны проходить через плаценту и вызывать тиреотоксикоз у новорожденных. Поэтому выявление ТСИГ у беременных женщин имеет важное прогностическое значение для судьбы будущего ребенка.

ТСИГ вырабатываются в щитовидной железе. Их источником являются лимфоциты щитовидной железы. Возникновение ТСИГ можно объяснить с точки зрения «клонально-селекционной теории» [13, 16], которая применима к большинству аутоиммунных заболеваний. Вследствие дефекта или дефицита Т-супрессоров происходит выживание так называемого запрещенного клона Т-хелперов, появляющегося в результате случайной мутации и способного к взаимодействию с собственными антигенами организма. Такие Т-хелперы воздействуют на В-лимфоциты щитовидной железы, которые превращаются в плазматические клетки, а последние синтезируют аутоантитела, являющиеся тиреостимулирующими иммуноглобулинами. В отличие от подавляющего большинства других аутоиммунных заболеваний при диффузном токсическом зобе, эти аутоантитела, взаимодействуя с антигеном мембран тиреоцитов, оказывают не повреждающее, а стимулирующее ТТГ-подобное действие и вызывают усиление синтеза и секреции тиреоидных гормонов, о котором сказано выше.

Появление в организме патологических иммуноцитов свидетельствует о расстройстве иммунного гомеостаза.

Таким образом, в сложном и не вполне ясном патогенезе диффузного токсического зоба наблюдается нарушение нескольких регуляторных механизмов. Прежде всего нарушаются центральные механизмы гипоталамо-гипофизарной регуляции функции щитовидной железы и происходит дезорганизация иммунного гомеостаза. Пусковым моментом этих расстройств может быть инфекция, в частности вирусы, тропные к тиреоцитам (вирус Коксаки). Роль стресса в генезе диффузного токсического зоба по современным представлениям заключается лишь в дальнейшем нарушении механизмов, определяющих формирование иммунологической толерантности [83].

Существуют данные о наследственной предрасположенности к диффузному токсическому зобу. Давно известны многочисленные клинические примеры возникновения заболевания у членов одной семьи. Как показало изучение антигенов гистосовместимости системы HLA, развитие диффузного токсического зоба наблюдается чаще у лиц с фенотипом HLA-B8 или HLA-DR3 [20, 44, 83]. Оказалось, что наличие этих антигенов имеет существенное прогностическое значение. Так, у больных с антигенами B8 и DR3 заболевание нередко развивается в более молодом возрасте, протекает тяжелее и склонно к рецидивам после проведенного лечения.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДИФФУЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Клиническая картина диффузного токсического зоба очень многолика. В отличие от большинства прочих заболеваний щитовидной железы, токсический зоб проявляется не только изменениями самой железы, которые могут быть минимальными, но и выраженными общими проявлениями, обусловленными изменениями в различных органах. Классическими клиническими признаками тиреотоксикоза является известная, описанная К. Базедовым, триада: зоб, пучеглазие и тахикардия. Действительно, этих симптомов может быть достаточно для постановки диагноза, однако клинические проявления заболевания значительно сложнее.

В клинической картине токсического зоба можно выделить местные симптомы, связанные с увеличением щитовидной железы, и несколько общих синдромов: катаболический, невротический и кардиальный.

Более чем у 95% больных диффузным токсическим зобом определяется увеличенная щитовидная железа. Обычно равномерно увеличены все отделы железы. Иногда размеры долей бывают неодинаковыми, чаще превалирует правая доля. При пальпации поверхность железы нередко представляется неровной из-за дольчатости, что может привести к неверной оценке характера патологических изменений. Так, по нашим данным,

у 7,8% больных диффузным токсическим зобом при клиническом обследовании ошибочно определялись узлы в щитовидной железе.

Повышенный выброс тиреоидных гормонов в кровь ведет к сложным метаболическим изменениям, характеризующимся прежде всего повышенным катаболизмом белков и липолизом, что проявляется потерей массы тела. Похудание в тяжелых случаях у нелеченных больных может достигать до степени кахексии, что в настоящее время встречается крайне редко.

Следствием катаболических процессов является повышение основного обмена и потребности тканей в кислороде. При этом повышается теплопродукция, что клинически проявляется чувством жара, потливостью и иногда субфебрилитетом.

Многие клинические симптомы тиреотоксикоза производят впечатление повышения активности симпатической нервной системы. Однако установлено, что наличие этих симптомов связано не с увеличением секреции катехоламинов, а с возникающей под влиянием тиреоидных гормонов повышенной чувствительностью к катехоламинам в результате увеличения адренорецепторов в миокарде, жировой ткани, скелетных мышцах, лимфоцитах [8].

Повышение активности симпатико-адреналовой системы наряду с непосредственным воздействием тиреоидных гормонов на центральные отделы нервной системы определяет содержание вегетоневротического синдрома, проявляющегося повышенной возбудимостью, раздражительностью, нарушением сна, плаксивостью, тремором пальцев рук, век, языка.

Характерным признаком тиреотоксикоза является различной степени миопатия (тиреотоксическая миопатия), которая наблюдается у 60% больных и выражается в снижении силы и уменьшении объема проксимальных мышц конечностей.

Приблизительно у 10-30% больных токсическим зобом наблюдается упорная диарея.

Кардиальные проявления столь характерны для тиреотоксикоза, что существует даже понятие «тиреотоксическое сердце» — синдром, включающий все многообразие нарушений сердечной деятельности при этом заболевании [8, 33]. Расстройства сердечной деятельности проявляются прежде всего нарушениями ритма.

Синусовая тахикардия, достигающая 160 и даже 200 (!) сокращений в 1 мин, является частым симптомом тиреотоксикоза, хотя у пожилых пациентов, особенно у мужчин, может сохраняться нормальный ритм. Избыточное количество тиреоидных гормонов повышает активность синусного узла, нарушает метаболизм в миокарде — все это способствует стойкому увеличению частоты сердечных сокращений. Глубокие обменные нарушения в миокарде, подобные воздействию тиреоидных гормонов на скелетные мышцы, вызывают тиреотоксическую дистрофию миокарда, описанную Г. Ф. Лангом (1936). Одним из клинических проявлений тиреотоксической дистрофии миокарда является тахисистолическая форма мерцания предсердий, с трудом купируемая сердечными гликозидами. Тахикардия или пароксизмы мерцательной аритмии иногда являются единственными клиническими проявлениями тиреотоксикоза. Мерцательная аритмия наблюдается у 10-15% больных диффузным токсическим зобом, чаще у лиц пожилого возраста, что, вероятно, обусловлено сочетанием тиреотоксической дистрофии миокарда с предсуществующими патологическими процессами в сердце — бессимптомно текущим атеросклерозом коронарных артерий с развитием атеросклеротического кардиосклероза, хотя возможно развитие мерцательной аритмии у больных без сопутствующих заболеваний сердца.

Значительно реже наблюдаются другие нарушения ритма сердца: экстрасистолия (желудочковая форма), пароксизмальная тахикардия. Тиреотоксическая дистрофия миокарда проявляется, в частности, различного рода кардиалгиями, среди которых надо выделить синдром метаболической стенокардии, возникшей в связи с повышенным потреблением кислорода мышцей сердца. Поэтому стенокардия при тиреотоксикозе может появляться и при неизмененных коронарных сосудах. По той же причине она проявляется ангинозными приступами не только при физическом напряжении, но и в покое, даже у лиц относительно молодого возраста. Разумеется, у пожилых людей, страдающих атеросклерозом венечных сосудов, проявления такой стенокардии могут быть более выраженными. Характерно, что метаболическая стенокардия крайне редко осложняется инфарктом миокарда и проходит при эффективном лечении антитиреоидными препаратами (мерказолил) или после операции.

Тахикардия, особенно тахиаритмия в сочетании с дистрофическими изменениями миокарда и нарушениями гемодинамики, присущими тиреотоксикозу, могут привести к тяжелой недостаточности кровообращения, которая доминирует в клинической картине и, будучи весьма резистентной к сердечным гликозидам, способна привести к летальному исходу. Сердечная недостаточность наблюдается у 15-25% больных тиреотоксикозом и развивается у больных с тяжелой формой заболевания.

Тяжелым, но достаточно редким осложнением заболевания является развитие токсического гепатита.

Особое место в клинической картине токсического зоба занимает офтальмопатия, которая наблюдается у 60-80% больных.

Экзофтальм рассматривается в настоящее время как самостоятельное аутоиммунное заболевание, которое часто сочетается с тиреотоксикозом и тогда называется тиреоид-ассоциированной офтальмопатией [44]. В зависимости от выраженности клинических симптомов различают 3 степени офтальмопатии: легкую, средней тяжести и тяжелую. При легкой форме отмечается только изменение формы глаз, что не сопровождается субъективными ощущениями. При более выраженном экзофтальме появляется ощущение инородного тела в глазах, слезотечение, припухлость век, инъектированность склер. В тяжелых случаях развивается выраженная протрузия глазного яблока, нарушаются его движения, появляется неполное смыкание век (лагофтальм), нарушается смачиваемость роговицы, вследствие этого роговица высыхает и может изъязвиться. Присоединение инфекции способно привести к перфорации глазного яблока и потере зрения.

В самостоятельную нозологическую форму выделяют токсическую аденому. При этом заболевании проявления тиреотоксикоза обусловлены гиперфункцией одиночного узла (аденомы), функциональная активность остальной паренхимы щитовидной железы снижена. Токсическая аденома наблюдается преимущественно у женщин старше 45 лет. Основные проявления тиреотоксикоза при токсической аденоме такие же, как при диффузном токсическом зобе. Отличительной особенностью токсической аденомы является более медленное, постепенное развитие заболевания и, как правило, отсутствие глазных симптомов.

ДИАГНОСТИКА ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

В типичных случаях диагностика диффузного токсического зоба не вызывает трудностей. Жалобы больных и характерные внешние проявления заболевания (беспокойное поведение, блеск глаз, теплая влажная кожа, тремор и, наконец, видимое глазом увеличение щитовидной железы и тахикардия) позволяют поставить диагноз даже без специальных диагностических процедур.

Среди дополнительных методов исследования в диагностике токсического зоба важное место занимают радионуклидные, позволяющие оценить функцию щитовидной железы. Наиболее информативным методом исследования больного диффузным токсическим зобом является радиоиммунологический анализ, включающий определение концентрации тиреоидных гормонов (ТЗ и Т4) и ТТГ в крови. Радионуклидное сканирование при токсическом зобе позволяет диагностировать узловые образования в железе и оценить их функциональную активность. Последнее обстоятельство очень важно для клинициста, поскольку наличие узла (или даже подозрение на наличие узла) может быть основанием для оперативного вмешательства.

Количество ошибочных заключений при оценке сканографических данных составляет 32,5%, что несколько выше, чем ошибка по данным клинического обследования — 23,5%. Однако если при оценке клинических данных хирург «склонен» к уменьшению числа больных с наличием узловых изменений в щитовидной железе, что связано с невозможностью пальпаторно определить узлы диаметром менее 1,5-2 см, то при оценке сканографических данных, напротив, значительно возрастает количество ложноположительных заключений.

Причинами этого, по нашему мнению, являются, во-первых, неравномерность поглощения радиофармпрепарата тканью железы, создающая впечатление наличия множественных функционирующих узлов, во-вторых, неравномерное развитие долей, когда обладающая большей массой (обычно правая) накапливает радиофармпрепарат более интенсивно, создавая впечатление «горячего узла», а иногда почти полностью блокируя поглощение другой доли, что приводит к ошибочному заключению о наличии

у больного «токсической аденомы». При совпадении результатов клинического и сцинтиграфического методов точность распознавания узловых образований возрастает до 82,3%.

Наиболее информативным методом для определения узлов в щитовидной железе является УЗИ. По данным литературы, точность его в сочетании со сцинтиграфией превышает 95%.

Иммунологические исследования, важность которых при диффузном токсическом зобе вытекает из самой природы заболевания, должны включать определение тиреостимулирующих антител, оценку супрессорной активности Т-лимфоцитов и иммуногенетическое типирование. Комплексное применение этих методик позволяет всесторонне оценить нарушение иммунного гомеостаза.

Методичное обследование больного позволяет в подавляющем большинстве случаев установить правильный диагноз. Однако существенные трудности могут возникнуть у больных с патологическими процессами в нервной системе или врожденным экзофтальмом в сочетании с нетоксическим зобом. Источником ошибки может стать также преобладание в картине заболевания поражения отдельных систем или органов, чаще сердечно-сосудистой системы, маскирующей остальные проявления тиреотоксикоза, с чем нередко приходится сталкиваться у пожилых больных. И напротив, симптоматика при туберкулезе, злокачественных опухолях может быть расценена как проявления тиреотоксикоза. Необходимо также помнить о возможности возникновения тиреотоксикоза при интенсивном поступлении тиреоидных гормонов с лекарственными препаратами (медикаментозный тиреотоксикоз).

ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

В настоящее время для лечения токсического зоба применяются 3 основных метода: терапия тиреостатическими препаратами, использование радиоактивного йода и хирургическое лечение.

Консервативное лечение. Медикаментозное лечение токсического зоба используется как в качестве самостоятельного метода, так и для подготовки к оперативному вмешательству. Как самостоятельный метод медикаментозная терапия, как правило, исполь-

зуется в тех случаях, когда увеличение щитовидной железы не превышает III степени, независимо от возраста больного и тяжести тиреотоксикоза.

Из большого количества веществ, обладающих антитиреоидной активностью, в настоящее время наибольшее распространение получили производные имидазола, и прежде всего мерказолил (метимазол). Являясь синтетическим тиреостатиком, препарат ускоряет выведение йодидов из щитовидной железы, угнетает активность ферментных систем, что приводит к торможению йодирования тиреоглобулинов и превращения дийодтирозина в тироксин. Мерказолил оказывает также иммунодепрессивное действие, приводя к прекращению выработки в ряде случаев ТСИГ. Эффект действия препарата, как и других тиреостатиков, проявляется лишь спустя некоторое время (3-6 нед) после начала приема, поскольку запас коллоида в железе служит источником гормона. Подбор дозы осуществляется индивидуально. Начальная суточная доза мерказолила обычно составляет при легкой форме заболевания 20-30 мг, а при средней и тяжелой — 40-60 мг. После достижения эутиреоидного состояния дозу постепенно снижают до «поддерживающей», которая для мерказолила составляет от 5 до 10 мг/сут.

Меньшее распространение для лечения токсического зоба получили такие препараты, как калия перхлат и лития карбонат. Медикаментозная терапия приводит к устранению тиреотоксикоза у 50-75% больных.

Лечение должно быть длительным и непрерывным. Однако стойкий эффект от медикаментозной терапии удастся получить только у 20-35% больных ДТЗ [20, 42, 70]. Частота рецидивов тиреотоксикоза после консервативного лечения в зависимости от длительности наблюдения колеблется от 35 до 80% [42, 70].

Спорным остается вопрос, как долго следует продолжать поддерживающую терапию тиреостатиками на фоне эутиреоза. Обычно такая поддерживающая терапия проводится в течение 6 мес — 1 года [83].

Антитиреоидные препараты, прежде всего группы имидазола, обладают некоторыми нежелательными побочными свойствами. Они могут оказывать повреждающее действие на систему кроветворения, приводя к гранулоцитопении и даже к агранулоцитозу у 0,2% больных. Лечение ими следует проводить под контролем

за состоянием белой крови, производя лейкограмму не реже одного раза в неделю. Тиреостатики могут вызывать аллергические реакции, проявляющиеся в появлении кожных высыпаний, лихорадки, конъюнктивита, болей в суставах и др.

Реакции повышенной сенсibilизации обычно проявляются в течение первых недель лечения, а агранулоцитоз — через 3-4 нед.

Значительная лейкопения, так же как и тяжелые аллергические реакции, является показанием к отмене тиреостатиков. Умеренные проявления аллергии обычно проходят самостоятельно, и прекращения применения препарата не требуется.

Терапия радиоактивным йодом является эффективным способом лечения токсического зоба, обеспечивая устранение тиреотоксикоза более чем у 90% больных. Лечебное действие радиоактивного йода основано на разрушении клеток эпителия железы за счет β -излучения нуклида, поглощаемого тканью щитовидной железы. Небольшие дозы ^{131}I могут давать эффект за счет нарушения ферментных систем. Однако метод имеет весьма существенные недостатки. Лучевая нагрузка представляет опасность в отношении возможного канцерогенного эффекта. После введения нуклида процесс разрушения тиреоцитов становится практически неуправляемым, и результаты его плохо предсказуемы. Развитие послеоперационного гипотиреоза отмечается у большинства больных, леченных ^{131}I , и протекает он в более тяжелой форме, чем после субтотальной резекции щитовидной железы [42].

Все это, наряду с опасностью воздействия на генетический аппарат, существенно ограничивает возможности метода. Поэтому лечение ^{131}I применяется главным образом у пожилых больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, оперативное вмешательство у которых сопряжено со значительным риском, и при рецидиве токсического зоба после оперативного лечения. Противопоказано оно у лиц молодого (до 40 лет) возраста, беременных и кормящих, при нарушениях гемопоэза.

Выбор дозы ^{131}I для лечения осуществляется эмпирически. Введение препарата осуществляется или однократно, или дробно, с разделением дозы на несколько частей, вводимых с недельными интервалами. Общая доза составляет от 3,7 до 296 МБк. Лечебный эффект начинает проявляться обычно через 6-8 нед от начала введения.

Больной, направляемый на лечение радиоактивным йодом, должен находиться в состоянии медикаментозного эутиреоза, в противном случае реальна опасность возникновения тиреотоксического криза.

Хирургическое лечение. Среди трех основных методов лечения тиреотоксикоза хирургический является наиболее старым. Субтотальную резекцию щитовидной железы впервые выполнил Mikulicz в 1885 г. Если считать, что в основе патогенеза диффузного токсического зоба лежат нарушения супрессорного звена клеточного иммунитета, то субтотальную резекцию щитовидной железы можно рассматривать как средство, направленное на патогенетические механизмы заболевания (уменьшение массы антигена). Во всяком случае, операция позволяет достичь эутиреоидного состояния, главным образом за счет уменьшения количества гиперфункционирующих фолликулярных клеток.

Появление эффективных лекарственных препаратов и применение радиоактивного йода для лечения тиреотоксикоза в 40-х годах вызвало определенное изменение лечебной тактики при этом заболевании и привело к значительному сокращению числа оперативных вмешательств. Однако 40-летний опыт показал, что длительность ремиссии при лечении тиреостатическими препаратами зачастую бывает невелика, а после применения радиоактивного йода у большинства больных возникает стойкий гипотиреоз. Кроме того, нередко использование этих методов бывает неэффективно или противопоказано у определенных категорий больных.

В настоящее время во всем мире наблюдается тенденция к более редкому применению оперативного лечения у больных токсическими формами зоба. Хирургическое вмешательство не является методом выбора в лечении тиреотоксикоза в Японии, США, Англии. В нашей стране хирургический метод лечения тиреотоксикоза всегда занимал ведущее место.

В настоящее время четко сформулированы показания для оперативного лечения токсического зоба, хотя и имеются определенные разногласия в отношении некоторых категорий больных.

Оперативное вмешательство показано в следующих случаях:

- 1) при безуспешности консервативной терапии, после повторного рецидива, возникновения осложнений при ее проведении;
- 2) у больных с зобом больших размеров, особенно если железа увеличивается под влиянием тиреостатиков;

- 3) при компрессии органов шеи увеличенной железой;
- 4) у больных с подозрением на злокачественную опухоль щитовидной железы;
- 5) у больных молодого возраста, беременных или планирующих беременность на ближайший срок;
- 6) если больной в силу обстоятельств или особенностей характера не способен выполнять схему консервативной терапии;
- 7) при необходимости устранения тиреотоксикоза в кратчайший срок.

Наиболее существенными возражениями, выдвигаемыми против операции, являются возможность смертельного исхода и возникающие осложнения. Однако в больших клиниках летальность колеблется между 0,1 и 0,2%, а некоторые специализированные учреждения приводят еще более низкие показатели. Невелико в этих учреждениях и число послеоперационных осложнений.

Временными противопоказаниями к операции служат острые инфекционные заболевания и наличие хронических гнойных очагов. Оперативное вмешательство в этих случаях следует выполнять не ранее, чем через месяц после выздоровления больного. Операция у больных с токсическим зобом производится в эутиреоидном состоянии. Это обязательное условие успешного лечения, так как надежно предупреждает такое тяжелое послеоперационное осложнение, как тиреотоксический криз. У большинства больных эутиреоз может быть достигнут приемом анти tireоидных препаратов (мерказолил) в дозе 30-40 мг/сут в течение 2-4 нед. К сожалению, мерказолил обладает так называемым «струмогенным» действием, вызывая увеличение железы и ее кровенаполнение, что вызывает дополнительные технические трудности при выполнении оперативного вмешательства. Поэтому, достигнув ремиссии, за 10-14 дней до операции снижают дозу мерказолила до 15 мг/сут и назначают препараты йода, обычно раствор Люголя по 20-30 капель 3 раза в сутки, для уменьшения кровенаполнения железы.

Для подготовки больных к операции используются и другие лекарственные вещества, прежде всего препараты лития и Р-блокаторы, а также методы экстракорпоральной детоксикации. Распространение получили плазмаферез, заключающийся в заборе плазмы из кровяного русла пациента и замещении ее донорской плазмой или плазмозаменяющими растворами, и гемо-

сорбция, основанная на пропускании крови пациента через активированные угли [33]. Указанные методы позволяют быстро достигнуть состояния клинического эутиреоза, устраняя избыток тиреоидных гормонов в крови больного.

Существуют стандартные методики операции, из которых в нашей стране наибольшее распространение получили субтотальная резекция щитовидной железы по О. В. Николаеву, предусматривающая оставление двух участков тиреоидной ткани по заднебоковой поверхности трахеи, и методика Е. С. Драчинской, при которой ткань оставляют у одного из верхних полюсов, чаще левого. Результат операции в значительной степени зависит от объема тиреоидного остатка.

В связи с этим чрезвычайно важна принципиальная установка, каким должен быть размер тиреоидного остатка. Это, быть может, один из наиболее сложных и спорных вопросов в хирургии токсического зоба. Суждения по этому поводу весьма противоречивы: от рекомендации оставлять 1/3 доли железы до предложения выполнять обязательную экстирпацию железы с последующей заместительной гормонотерапией. Большинство отечественных хирургов считают необходимым оставлять от 4 до 8 г тиреоидной ткани [14, 70]. Следует подчеркнуть, что вопрос об объеме тиреоидного остатка при операциях по поводу токсического зоба следует решать индивидуально с учетом ряда факторов, определяющих прогноз. К сожалению, серьезное иммунологическое обследование больных с заболеваниями щитовидной железы сегодня недоступно большинству учреждений практического здравоохранения. Поэтому при определении объема вмешательства по поводу токсического зоба следует учитывать такие клинические признаки, как возраст больного, тяжесть тиреотоксикоза, размер железы, характер и длительность предоперационной подготовки. В своей практической работе мы руководствуемся следующими правилами. Для больных, составляющих «группу риска» возникновения рецидива тиреотоксикоза, масса тиреоидного остатка должна быть определена из расчета 50-60 мг/кг массы больного, то есть 3-4 г, а для «группы риска» развития послеоперационного гипотиреоза — 100 мг/кг массы (7-8 г). В остальных случаях масса оставляемого участка щитовидной железы должна определяться из расчета 80 мг/кг (5-6 г).

Второй, не менее трудный, особенно при отсутствии достаточного клинического опыта, аспект — это объективная, достоверная оценка тиреоидного остатка. Иными словами — это умение оставить строго дозированное количество тиреоидной ткани. Дело в том, что размеры тиреоидного остатка определяются хирургом «на глаз» или пальпаторно.

Как показало контрольное исследование, выполненное в клинике, ошибка при этом, особенно у хирурга с недостаточным опытом, может достигать 100%. Поскольку масса тиреоидного остатка является одним из основных факторов, определяющих функцию его после операции, то столь значительная погрешность, безусловно, повышает вероятность как рецидива тиреотоксикоза, так и возникновения гипотиреоза.

Дозировать размеры культи железы легче при операциях по методу Е. С. Драчинской, когда оставляемой частью железы является один из верхних полюсов, имеющий довольно стандартную форму — от усеченного конуса до шаровидной, в зависимости от степени гипертрофии железы. Так как во время оперативного вмешательства можно не только видеть весь оставляемый участок, но и измерить его, то, зная плотность ткани щитовидной железы, которая равна $1,04 \text{ г/см}^3$, с учетом соотношения размеров основания и высоты тиреоидного остатка, легко сформировать культи желаемой массы.

Осложнения раннего послеоперационного периода. Кроме осложнений, характерных для любых оперативных вмешательств на щитовидной железе, существуют осложнения, встречающиеся преимущественно при токсическом зобе.

Кровотечение является одним из самых серьезных осложнений, могущим привести к гибели больного. Частота его варьируется от 0,3 до 5%. Возникает кровотечение обычно в первые часы после операции и представляет угрозу для жизни больного из-за опасности сдавления трахеи излившейся кровью и развивающегося отека голосовой щели. Симптомами возникшего кровотечения являются тахикардия, одышка, возбуждение больного из-за затруднения дыхания. При кровотечении из крупного сосуда может быть отмечено происходящее на глазах увеличение объема шеи.

Тиреотоксический криз — наиболее тяжелое, опасное для жизни осложнение, возникающее после оперативного вмеша-

ства по поводу токсического зоба. В настоящее время в специализированных хирургических клиниках это осложнение наблюдается крайне редко, что объясняется прежде всего тщательной подготовкой больных антитиреоидными препаратами, позволяющей оперировать пациентов в эутиреоидном состоянии, а также щадящей оперативной техникой и совершенным обезболиванием. Однако тиреотоксический криз может развиваться и без вмешательства на щитовидной железе. В таких случаях провоцирующими моментами для развития криза могут быть инфекция или травма, в том числе операционная (например, экстренное вмешательство по поводу острого хирургического заболевания). Причиной криза может быть введение лечебной дозы радиоактивного йода, если к началу этой терапии тиреотоксикоз не устранен.

По мнению большинства исследователей, определенную патогенетическую роль в развитии криза после операции по поводу токсического зоба играют несколько факторов: операционная травма, сопровождающаяся поступлением большого количества тиреоидных гормонов в кровь, повышение функциональной активности тиреоидного остатка, снижение функции коры надпочечников и активация симпатико-адреналовой системы. Некоторые авторы важную роль в развитии тиреотоксического криза отводят изменениям в ЦНС. Другие полагают, что это осложнение является следствием печеночной недостаточности. Наконец, существует мнение, что тиреотоксический криз следует рассматривать как тяжелое иммунологическое нарушение, развивающееся по типу реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Тиреотоксический криз возникает остро в первые часы или сутки после операции, клиническая картина развивается молниеносно и характеризуется резким обострением всех симптомов тиреотоксикоза. Возникает психическое и двигательное возбуждение, высокая лихорадка (до 39-40 °С), тахикардия до 150—160 уд./мин, одышка. Больные жалуются на сильные боли в области операционной раны, головную боль. Иногда присоединяются неукротимая рвота, диарея. В тяжелых случаях развивается острая сердечная недостаточность и острая надпочечниковая недостаточность, которая проявляется тяжелой, упорной гипотензией. Эти тяжкие расстройства в сочетании с присое-

диняющейся печеночно-почечной недостаточностью и могут быть причиной летального исхода.

Развитие тиреотоксического криза требует немедленных энергичных лечебных мероприятий, основной задачей которых является уменьшение поступления в кровь тиреоидных гормонов, что достигается назначением препаратов йода, которые тормозят их секрецию. Внутривенно вводят 5-10 мл 10% стерильного раствора натрия йодида в 1 л 5% раствора глюкозы через каждые 8 ч. При отсутствии у больного рвоты можно назначить *per os* раствор Люголя по 30 капель 4 раза в день. Целесообразно назначение тиреостатиков — мерказолил в дозе 60-100 мг *per os*. Если больной в коматозном состоянии, то введение тиреостатиков производят через назогастральный зонд в 100 мл 5% раствора глюкозы. Терапевтический эффект тиреостатиков наступает не ранее, чем через сутки, однако, не влияя непосредственно на течение первого периода тиреотоксического криза, они необходимы для дальнейшего лечения тиреотоксикоза.

Для уменьшения токсического действия тиреоидных гормонов и устранения нарушений вегетативной нервной системы используются большие дозы (3-блокаторов (20-40 мг анаприлина или его аналогов через 6 ч). Их не следует применять у больных бронхиальной астмой. В последние годы для лечения тиреотоксического криза успешно используют такие методы экстракорпоральной детоксикации, как плазмаферез и гемосорбция.

Для устранения надпочечниковой недостаточности используют препараты гидрокортизона и преднизолон (преднизолон — 200-300 мг/сут, гидрокортизон — 300-600 мг/сут внутривенно) [174].

Симптоматическое лечение направлено на устранение гипоксии, гипертермии, обезвоживания и нарушения функции сердечно-сосудистой системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Результаты хирургического лечения ДТЗ не утешительны. Стойкий эутиреоз возникает только у 20-25% больных, а у 3-28% пациентов развиваются рецидивы тиреотоксикоза. У значительного

числа больных (от 4 до 50%) в отдаленные сроки после операции возникает гипотиреоз. По мере увеличения срока после операции возрастает частота рецидивов. Если в первые 5 лет после хирургического лечения ДТЗ рецидивы наблюдаются у 5-10% больных, то через 10-15 лет — более чем у 50% пациентов [9, 40].

Столь значительные различия в частоте гипотиреоза зависят от многих факторов, но прежде всего от выделения некоторыми исследователями группы больных с так называемым «субклиническим» гипотиреозом, которая составляет до $\frac{2}{3}$ всех больных с указанным осложнением. На протяжении последних лет скольконибудь существенного улучшения результатов хирургического лечения не отмечается.

Обследование 680 больных, оперированных в клинике хирургических болезней № 1 СПбПМИ по поводу токсического зоба в 1978-1987 гг., выявило, что в состоянии клинического эутиреоза с нормальными показателями уровня тиреоидных гормонов и ТТГ находились 67,6% больных, 17,4% больных были в состоянии клинического эутиреоза, но имели сниженный уровень тиреоидных гормонов и/или повышенный уровень ТТГ. Клинические признаки гипотиреоза были выявлены у 11,2% пациентов. Рецидив тиреотоксикоза возник у 3,8% оперированных.

Среди факторов, определенно влияющих на функциональный результат оперативного вмешательства, наиболее важны возраст больных, размеры остатка щитовидной железы, аутоиммунные и иммунологические факторы и длительность наблюдения после операции.

Данные литературы и наши наблюдения свидетельствуют о том, что у больных, оперированных в возрасте до 20 лет, рецидивы тиреотоксикоза возникали чаще. У пациентов старшей возрастной группы (старше 55 лет) велика вероятность послеоперационного гипотиреоза. Полученные результаты могут быть, по-видимому, объяснены более высокой функциональной активностью тиреоцитов у молодых.

Размеры остатка щитовидной железы. Существует единодушное мнение о том, что развитие рецидива тиреотоксикоза в подавляющем большинстве случаев связано с оставлением слишком большого участка щитовидной железы [13, 14]. Некоторые хирурги, стремясь прежде всего предотвратить рецидив заболевания, оставляют не более 1-3 г ткани железы [157]. Однако в таких слу-

чаях число пациентов с послеоперационным гипотиреозом достигало 40-75%. Поэтому большинство хирургов рекомендуют оставлять участки железы массой 5—10 г.

Что касается послеоперационного гипотиреоза, то зависимость его от объема оставшейся после операции тиреоидной ткани вызывает противоречивые суждения. Большинство хирургов считают, что частота возникновения послеоперационного гипотиреоза обратно пропорциональна величине тиреоидного остатка.

Вопрос об оптимальных размерах тиреоидного остатка является предметом постоянной дискуссии. Что лучше — рецидив тиреотоксикоза или гипотиреоз? Мнения по этому поводу противоречивы. И. С. Брейдо [14] для предупреждения возможного гипотиреоза рекомендует оставлять больше тиреоидной ткани (8-12 г). Учитывая сложность оперативных вмешательств по поводу рецидива тиреотоксикоза, опасность тяжелых послеоперационных осложнений, ряд клиницистов рекомендуют оставлять минимальное количество тиреоидной ткани, заведомо рассчитывая на гипотиреоз [8, 51]. По мнению Н. В. Латкиной [51], послеоперационный гипотиреоз не следует рассматривать как осложнение хирургического лечения ДТЗ. Это планируемый результат. Большинство хирургов придерживается более щадящей тактики.

Размеры тиреоидного остатка — важный, но не единственный фактор, определяющий результаты хирургического лечения ДТЗ. Очень важную прогностическую роль играет выраженность аутоиммунных процессов в щитовидной железе.

Аутоиммунные и иммуногенетические факторы. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о корреляции между степенью морфологических и серологических признаков аутоиммунного процесса в щитовидной железе и функциональной активностью тиреоидного остатка после операции [9, 20, 51].

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что наличие антител к тиреоглобулину не являлось весомым прогностическим критерием развития функциональных нарушений в послеоперационном периоде.

Как уже было сказано, диффузный токсический зоб относится к группе заболеваний, роль генетических факторов в развитии которых общепризнана. Отмечена повышенная частота этого заболевания у индивидуумов, в фенотипе которых присутствуют антигены HLA-B8 и DR3. Указывают также на большую склон-

ность к рецидивам заболевания при проведении длительной консервативной терапии у этой группы больных [83].

Наши исследования показали, что у больных с фенотипом HLA-B8 и DR3 существенно повышена вероятность развития рецидива тиреотоксикоза после операции. Такая опасность особенно велика у больных, имеющих оба антигена.

Тиреостимулирующие антитела, обнаруживаемые в сыворотке больных диффузным токсическим зобом в 70-80% случаев, также имеют прогностическое значение. Сохранение их у больных после оперативного вмешательства тесно коррелирует с частотой развития рецидива тиреотоксикоза.

Наличие у оперированных больных ТСИГ является наиболее существенным неблагоприятным прогностическим фактором в отношении возможного рецидива тиреотоксикоза. Среди больных, у которых после операции определялись в крови ТСИГ, в 44% наблюдений развился рецидив тиреотоксикоза. Напротив, в группе больных, у которых после операции ТСИГ не определялись, рецидив тиреотоксикоза возник только в 3,8% случаев.

Это подтверждается и литературными данными последних лет. По мнению Н. В. Латкиной [51], уровень антител к рецептору тиреотропина тесно коррелирует со степенью активности щитовидной железы, свидетельствует о тяжести заболевания и является наиболее важным прогностическим фактором в отношении возможного рецидива тиреотоксикоза после операции. По данным Н. В. Латкиной, уровень этих антител у больных с офтальмопатией оказался в 3 раза выше, чем у пациентов без поражения глаз. По мнению автора, антитела к микросомальному антигену, особенно в высоких титрах, являются маркерами аутоиммунного тиреоидита и, так же как антитела к тиреоглобулину, часто наблюдаются у больных ДТЗ с лимфоматозной инфильтрацией стромы (характерный морфологический признак аутоиммунного тиреоидита). Эти антитела не имеют прогностической ценности в отношении возможного рецидива тиреотоксикоза.

Изучение клеточного звена иммунитета у больных токсическим зобом показало, что нарушение соотношения между Т-хелперами и Т-супрессорами с уменьшением количества последних несколько повышает вероятность возникновения рецидива тиреотоксикоза. Однако значимость этого показателя не столь велика, как можно бы ожидать.

Функциональная активность тиреоидного остатка меняется по мере увеличения срока после операции. Однако единодушия в отношении характера этих изменений нет.

Большинство исследователей указывают на некоторое увеличение числа лиц с рецидивом тиреотоксикоза по мере увеличения срока после оперативного вмешательства. При этом 80% рецидивов возникают в течение первого года после операции, а в первые 5 лет развивается 94% рецидивов тиреотоксикоза [70].

По нашим наблюдениям, выявляется значительное увеличение числа лиц с послеоперационным гипотиреозом (клиническая форма) в подгруппе пациентов с продолжительностью заболевания до операции более 5 лет (с 10,7% до 20,7%) сравнительно с длительностью заболевания до одного года.

Аналогичные результаты были получены нами и при изучении продолжительности тиреостатической терапии. Клинический гипотиреоз гораздо чаще выявлялся у лиц, где терапия проводилась более 5 лет. Однако вряд ли он был обусловлен специфическим действием антитиреоидных препаратов, а скорее связан с длительностью аутоиммунного процесса.

Изучение зависимости тиреоидного статуса от времени, прошедшего с момента выполнения оперативного вмешательства, показало, что в течение первого и отчасти второго года после операции выявляется значительное число лиц с транзиторным гипотиреозом, обусловленным одномоментным значительным уменьшением количества гиперфункционирующих тиреоцитов и блокадой железы тиреостатиками в период предоперационной подготовки. В дальнейшем, через 5 и более лет после операции, значительно возрастает число больных с постоянным гипотиреозом, особенно клинически выраженным, что можно объяснить течением аутоиммунного процесса с прогрессирующим поражением щитовидной железы.

При изучении зависимости функциональной активности оставленного участка щитовидной железы от формы зоба выявлено некоторое возрастание числа больных с послеоперационным гипотиреозом в подгруппе с полинодозным токсическим зобом, а также возрастание числа больных с рецидивом тиреотоксикоза в подгруппе с аденоматозной трансформацией в диффузном токсическом зобе.

Определение соотношения объемов эпителиального, лимфоидного и соединительнотканного компонентов и коллоида в ткани

щитовидной железы морфометрическим методом выявило, что эпителиальный компонент играл ведущую роль в прогнозировании развития послеоперационного гипотиреоза. Если объем его составлял 40% от объема ткани щитовидной железы и выше, то число лиц с послеоперационным гипотиреозом было в 4 раза больше, чем в подгруппе с содержанием эпителия менее 40%.

Таким образом, можно выделить группы риска в отношении развития послеоперационного гипотиреоза и развития рецидива тиреотоксикоза в послеоперационном периоде.

Основными факторами, определяющими вероятность возникновения рецидива тиреотоксикоза в послеоперационном периоде, являются ТСИГ (антитела к ТТГ), выявленные в крови больного, наличие в фенотипе его антигенов HLA-B8 и DR3, снижение супрессорной функции лимфоидных клеток. Молодой возраст больного также способствует возникновению рецидива тиреотоксикоза. Из рассматриваемых факторов риска наиболее значимым является присутствие ТСИГ. Однако наличие у больного одновременно нарушения клеточного и гуморального иммунитета на фоне генетической предрасположенности к развитию заболевания многократно повышает опасность возникновения рецидива тиреотоксикоза. Эти данные соответствуют современному представлению о диффузном токсическом зобе как о заболевании, обусловленном комплексным нарушением иммунной системы. Они свидетельствуют также о том, что определение иммунологических показателей может стать основой для прогнозирования вероятности возникновения рецидива тиреотоксикоза и служить отправным пунктом для индивидуального определения массы тиреоидного остатка при оперативном вмешательстве у больных токсическим зобом. К группе риска рецидива тиреотоксикоза должны быть отнесены лица, имеющие уровень ТСИГ более 15%, фенотип HLA-B8 и DR3, соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры более 2. Сочетание всех трех факторов делает риск развития рецидива тиреотоксикоза чрезвычайно высоким. Для лиц моложе 20 лет риск высок при наличии любых двух из указанных факторов.

В развитии послеоперационного гипотиреоза важным прогностическим фактором является продолжительность заболевания до оперативного вмешательства. Это представляется закономерным, так как гипотиреоз обусловлен прежде всего естественным прогрессированием аутоиммунного поражения щитовидной железы.

Столь же велика прогностическая ценность длительности консервативной терапии, однако, как уже было отмечено, вряд ли это обусловлено специфическим действием антитиреоидных препаратов, а скорее является вторичным, соответствуя длительности заболевания.

Поскольку аутоиммунные процессы продолжают развиваться в тиреоидном остатке, отмечается неуклонное возрастание числа больных с послеоперационным гипотиреозом по мере увеличения срока наблюдения после оперативного вмешательства.

Полученные нами результаты не показали сколько-нибудь существенного различия в частоте возникновения гипотиреоза после оперативных вмешательств при различных морфологических вариантах токсического зоба.

Определяемое при морфологическом изучении препарата удаленной железы объемное соотношение компонентов ее ткани (эпителия, коллоида и лимфоидных клеток) имеет важное значение для прогнозирования вероятности развития послеоперационного гипотиреоза, поскольку является, по-видимому, наиболее точным отражением динамики аутоиммунного процесса, о чем свидетельствуют и данные других авторов.

Таким образом, можно выделить группу факторов, имеющих прогностическую ценность для определения вероятности развития рецидива тиреотоксикоза и возникновения послеоперационного гипотиреоза, которые следует учитывать при определении размеров тиреоидного остатка.

Индивидуализируя объем хирургического вмешательства, возможно если и не предотвратить полностью, то, по крайней мере, значительно снизить вероятность нарушения функции тиреоидного остатка.

Спорным остается вопрос о влиянии оперативного вмешательства на офтальмопатию при токсическом зобе. Работы последних лет отрицают наличие какой-либо связи между выполнением оперативного вмешательства и течением офтальмопатии. В основе такой точки зрения лежат современные представления, согласно которым диффузный токсический зоб и офтальмопатия являются самостоятельными аутоиммунными заболеваниями, тесно коррелирующими между собой. В то же время клинические наблюдения свидетельствуют о том, что течение офтальмопатии после субтотальной резекции щитовидной железы может быть различ-

ным [5, 14]. К сожалению, невозможно прогнозировать влияние оперативного вмешательства на течение офтальмопатии. Это, однако, не может быть основанием для отказа от хирургического лечения. При беседе с больным по поводу предстоящего вмешательства следует предупредить его о возможных вариантах течения офтальмопатии после операции.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ РЕЦИДИВ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Рекомендации по лечению больных с рецидивом токсического зоба чрезвычайно неопределенны, зачастую противоречивы. При этом ряд авторов категорически высказывается против повторного оперативного вмешательства, мотивируя отказ частыми неудачами и значительным количеством послеоперационных осложнений.

В настоящее время все послеоперационные рецидивы делят на истинные и ложные. При этом ложным считают рецидив тиреотоксикоза, возникающий в течение года после операции. Причиной такого ложного рецидива является неадекватно выполненная операция. Истинным же называют рецидив, развивающийся позже этого срока и зависящий, как полагают, от гиперплазии оставленной тиреоидной ткани.

Следует сказать, что использование временного критерия для оценки характера рецидива является малообоснованным. Почти все больные поступают в хирургические клиники для первичного оперативного вмешательства в состоянии медикаментозного эу- или даже гипотиреоза, обусловленных предоперационной тиреостатической терапией. Как известно, ремиссия у больных тиреотоксикозом продолжается более года после прекращения лечения приблизительно в 30% случаев, а у 10% — даже более 4 лет. Если добавить к этому оперативное вмешательство, значительно уменьшающее массу функционирующей ткани, то совершенно ясно, что даже при неадекватно выполненной операции рецидив тиреотоксикоза может возникнуть значительно позже, чем в годичный срок. С учетом этого представляется более целесообразным разделить послеоперационные рецидивы тиреотоксикоза на 3 группы по причинам их возникновения:

1) тиреотоксикоз, возобновляющийся после неадекватно выполненной операции (в настоящее время адекватной операцией при лечении тиреотоксикоза считается вмешательство, предусматривающее оставление не более 10 г ткани щитовидной железы);

2) тиреотоксикоз вследствие необычной по силе стимуляции нормального по массе тиреоидного остатка;

3) тиреотоксикоз, возникающий вследствие аденоматозной трансформации остатка с высокой функциональной активностью и увеличения массы оставшейся ткани щитовидной железы.

При этом одним из ключевых вопросов, по нашему мнению, является определение степени гиперплазии тиреоидного остатка. Увеличение массы щитовидной железы, которая при тиреотоксикозе может достигать нескольких сотен граммов (в норме 25-30 г), общеизвестно. Что же происходит с участком ткани железы, оставленным после оперативного вмешательства, продолжает ли он безудержно увеличиваться, делая сомнительной саму возможность хирургическим путем устранить тиреотоксикоз? Нам не удалось найти данных по этому вопросу в литературе, поэтому мы провели собственное исследование, в рамках которого 47 больным, оперированным по поводу диффузного токсического зоба, с помощью сканирования определяли размеры тиреоидного остатка в различные сроки после операции. В результате проведенного исследования было выявлено, что хотя гиперплазия тиреоидного остатка действительно имеет место, но она после адекватно выполненной операции сравнительно невелика и у обследованных нами больных не превышала 10% от первоначальной массы.

За 15 лет на более чем 1,5 тыс. операций по поводу токсических форм зоба в клинике хирургических болезней № 1 СПбПМИ было произведено 107 повторных операций при рецидиве токсического зоба. У большинства из этих больных рецидив тиреотоксикоза был обусловлен неадекватным объемом первой операции. Наиболее характерные ошибки при этом заключались в следующем. Нередко из-за боязни повреждения таких анатомических структур, как возвратные нервы и околощитовидные железы, хирурги вместо субтотальной резекции выполняли вмешательство по типу клиновидной резекции передних отделов, не затрагивая даже перешеек. В других же случаях, хотя переднебоковые отделы железы и удаляли вместе с перешейком, оставшиеся участки

задних отделов были недопустимо большими (больше 4 г). Такого рода ошибки допускаются обычно при выполнении операции по методике О. В. Николаева и были основной причиной рецидивов, связанных с неадекватным объемом оперативного вмешательства.

Следует отметить, что при операции по этой методике вообще очень трудно определить массу остающейся тиреоидной паренхимы, особенно при увеличении латеральных отделов железы, располагающихся кзади от трахеи. В таких случаях осмотреть остающиеся участки ткани щитовидной железы не представляется возможным, и хирург при определении размеров остающейся ткани ограничивается только пальпаторными ощущениями.

При выполнении оперативного вмешательства по методике Е. С. Драчинской, которая рекомендовала оставлять участок тиреоидной ткани у одного из верхних полюсов, основными техническими ошибками являются сохранение пирамидальной доли, не обнаруженной во время операции, и ошибочная оценка массы остающегося участка железы.

На последнем вопросе следует остановиться подробнее. Кроме объективных трудностей, которые возникают перед хирургом, когда он не может полностью увидеть остающийся участок железы даже при возможности осмотра остающейся ткани, субъективная оценка массы остающегося участка не всегда точна.

Существует еще одна причина нерадикальности оперативного лечения токсического зоба: ошибка в определении характера патологического процесса и, как следствие, ошибка в хирургической тактике. Нередко при диффузном токсическом зобе одна из долей, чаще правая, развита лучше и на сканограмме поглощение ею ^{131}I выражено интенсивнее. Это ведет к ошибочному заключению, что причиной тиреотоксикоза является автономно функционирующий узел (токсическая аденома). В результате производится удаление лишь одной доли железы, что неминуемо приводит к возникновению тиреотоксикоза в послеоперационном периоде. Для предупреждения этой ошибки необходимо во время операции убедиться, хотя бы макроскопически, что удаленная доля содержит узел.

У больных, оперированных в состоянии эу- или даже гипотиреоза, симптомы рецидива тиреотоксикоза чаще появляются через 2 мес после операции и позже.

При рецидивах тиреотоксикоза, обусловленных недостаточным объемом произведенного вмешательства, как правило, удается пальпировать увеличенный остаток железы, локализация которого зависит от методики произведенной операции. При оставлении избыточного количества ткани в области полюсов увеличенный тиреоидный остаток определяется в боковых отделах.

При интенсивной продукции ТСИГ, генетической предрасположенности к развитию заболевания или дефекту иммунной системы рецидив тиреотоксикоза может возникнуть, несмотря на технически безукоризненное выполнение операции. Такого рода рецидивы наблюдаются, как правило, в более отдаленные после операции сроки. За периодом ремиссии следует постепенное развитие заболевания и появление симптомов, характерных для тиреотоксикоза. Гиперплазия тиреоидного остатка отмечается не всегда, и она, как правило, незначительная.

Клинически тиреотоксикоз в таких случаях чаще протекает в более легкой форме, чем при рецидиве, обусловленном техническими погрешностями в выполнении операции.

При аденоматозной трансформации оставленной при операции ткани щитовидной железы увеличение массы тиреоидного остатка может быть весьма значительным. При этом, если аденомы обладают выраженной функциональной активностью, то тиреотоксикоз может вновь возникнуть в послеоперационном периоде, несмотря на техническую безупречность первого оперативного вмешательства.

Рецидив тиреотоксикоза такого генеза невозможно предупредить, он возникает обычно у лиц пожилого возраста через значительный промежуток времени после первого оперативного вмешательства и обычно имеет более «стертое» течение, чем при рецидиве диффузного токсического зоба.

При лечении рецидива тиреотоксикоза методом выбора является повторное оперативное вмешательство. Исключение допустимо, пожалуй, для больных преклонного возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и небольшим по размеру тиреоидным остатком без аденоматозных изменений. Больные, у которых при первой операции произошло повреждение гортанных нервов или околощитовидных желез, нуждаются в индивидуальном подходе. Этим больным иногда рациональнее лечить радиоактивным йодом.

Предоперационная подготовка должна быть направлена на устранение тиреотоксикоза, нормализацию нарушенных функций различных органов, устранение относительной или абсолютной адренкортикальной недостаточности. Предоперационную подготовку обычно проводят так же, как и у первичных больных.

При обследовании больного с рецидивом тиреотоксикоза обязательна консультация отоларинголога (заключение о функции голосовых складок), а также определение кальция и фосфора в сыворотке крови для выявления скрытого гипопаратиреоза.

Учитывая значительное изменение топографоанатомических взаимоотношений, обусловленное ранее проведенной операцией, и возможность оставления атипично расположенных участков ткани железы, необходимо проведение сканографического исследования, позволяющего визуализировать тиреоидную ткань.

Оперативное вмешательство при рецидиве тиреотоксикоза после операции, выполненной по методике О. В. Николаева, отличается особой технической сложностью, обусловленной наличием рубцовых изменений в самой опасной зоне, что повышает опасность повреждения гортанных нервов и околощитовидных желез.

Объем повторного оперативного вмешательства зависит от выполненной ранее операции и зачастую не укладывается в рамки известных методик оперативных вмешательств при токсическом зобе и определяется индивидуально в каждой конкретной ситуации.

Результаты оперативного лечения рецидивов токсического зоба в принципе идентичны таковым при первичных оперативных вмешательствах, что подтверждает высокую эффективность оперативного метода лечения. Обращает на себя внимание лишь значительное увеличение числа больных с послеоперационным гипотиреозом, что вполне объяснимо стремлением хирурга оставить минимальное количество ткани щитовидной железы, боясь повторной неудачи. Поэтому профилактика и лечение послеоперационного гипотиреоза у больных диффузным токсическим зобом является серьезной проблемой.

Попытки субоперационной аутоотрансплантации тиреоидной ткани для профилактики послеоперационного гипотиреоза не дают сколько-нибудь стойкого клинического эффекта вследствие гибели трансплантата.

В последние годы в нашей стране и за рубежом разрабатываются методы трансплантации криоконсервированной тиреоидной ткани. Разработаны методы криоконсервации тиреоидной ткани, которая используется для аллотрансплантации, создан банк такой ткани. Подбор пар донор-реципиент осуществляется по системам ABO и HLA с использованием HLA-гистотипирующих сывороток. Трансплантация криоконсервированной тиреоидной паренхимы, проведенная с учетом иммунологической совместимости донора и реципиента, обеспечивает временный, хотя и довольно продолжительный, эффект (до 2 лет), однако требует оборудования для криоконсервации и иммунологического подбора и потому может применяться лишь в специализированных центрах.

Более перспективной представляется методика аутоотрансплантации криоконсервированной тиреоидной ткани. Основное ее преимущество заключается в отсутствии необходимости в иммунологическом подборе. Этот метод, несомненно, имеет большое будущее. Идея обязательной профилактической криоконсервации удаленной тиреоидной ткани, особенно при неблагоприятном прогнозе в отношении гипотиреоза, представляется очень заманчивой.

ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ

Диффузный токсический зоб наблюдается у детей любого возраста, но преимущественно у девочек (10:1) в возрасте 14-15 лет [31].

Вопрос о лечебной тактике при диффузном токсическом зобе у детей остается спорным. Применение ^{131}I у детей противопоказано из-за возможного канцерогенного эффекта. Что касается преимуществ консервативного и оперативного методов лечения диффузного токсического зоба у детей, то мнения клиницистов весьма противоречивы. По сводным литературным данным [158], консервативная терапия позволяет добиться стойкого эутиреоидного состояния у 48% детей, а у 52% возникает рецидив тиреотоксикоза. Субтотальная резекция щитовидной железы позволяет устранить явления тиреотоксикоза у 83% больных, но при этом у 29% пациентов развивается гипотиреоз.

Следует отметить, что в целом функциональные результаты хирургического лечения диффузного токсического зоба у детей значительно уступают таковым у взрослых.

Лечение тиреотоксикоза у детей начинают с применения тиреостатических препаратов. Методика медикаментозной терапии не имеет принципиальных различий сравнительно со взрослыми. Показания к операции должны быть аргументированы и в основном сводятся к следующему:

- 1) отсутствие эффекта от медикаментозной терапии (рецидивы тиреотоксикоза);
- 3) наличие узлов в щитовидной железе, а также большие размеры щитовидной железы;
- 4) невозможность проводить длительную медикаментозную терапию.

Операция проводится на фоне снятого тиреотоксикоза после предоперационной подготовки, задачи которой те же, что и у взрослых пациентов.

Мы провели анализ функциональных результатов у 20 больных, оперированных по поводу диффузного токсического зоба в детском и юношеском возрасте. Среди них были 3 юношей и 17 девушек. К моменту операции им было от 11 до 16 лет. Всем больным произведена субтотальная резекция щитовидной железы. Масса тиреоидного остатка, согласно имеющейся документации, составила от 2 до 7 г. Больные были обследованы в СПбПМИ в сроки от 6 до 20 лет после операции.

В результате оперативного вмешательства стойкое устранение тиреотоксикоза достигнуто у 14 (70%) больных. При этом в состоянии эутиреоза находилось 15 (50%) больных, а у 4 (20%) развился гипотиреоз. У 2 из этих больных были отчетливые клинические проявления гипотиреоза, а еще у 2 пациентов гипофункция щитовидной железы выявлена при обследовании (повышение уровня ТТГ при одновременном снижении концентрации T_3 и T_4). У 6 (30%) пациентов в сроки от 6 мес до 5 лет после операции возник рецидив тиреотоксикоза, потребовавший поддерживающей терапии тиреостатиками. У 5 больных из этой группы определялся увеличенный тиреоидный остаток. Значительное число рецидивов тиреотоксикоза у детей отмечено и другими авторами [31].

На результат хирургического лечения диффузного токсического зоба у детей существенно влияет степень аутоиммунного про-

цесса в щитовидной железе. При наличии выраженных серологических или морфологических признаков аутоиммунного процесса в железе у 76,6% детей, оперированных по поводу диффузного токсического зоба, развился гипотиреоз. В группе больных без признаков аутоиммунного процесса гипотиреоз развился у 4,8% оперированных детей.

Эти данные свидетельствуют о том, что хирургическое лечение тиреотоксикоза у детей и подростков является трудной задачей и число неудач при лечении детей заметно больше, чем у взрослых. В определенной степени это, вероятно, связано с отсутствием значительного личного опыта у хирургов в лечении диффузного токсического зоба у детей и в связи с этим с ошибками в определении размеров тиреоидного остатка.

ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА У БЕРЕМЕННЫХ

Гиперфункция щитовидной железы не является препятствием для возникновения беременности. В то же время тиреотоксикоз ведет к повышенной антенатальной смертности и представляет серьезную угрозу для здоровья, а иногда и жизни матери.

Лечение тиреотоксикоза у беременных часто является трудной задачей. При планировании беременности у больной токсическим зобом необходимо предварительно устранить тиреотоксикоз. Проводится терапия тиреостатиками с последующей субтотальной резекцией щитовидной железы. До наступления стойкой ремиссии, свидетельством которой является исчезновение ТСИГ в крови, рекомендуется пользоваться противозачаточными средствами [76]. Если беременность наступила на фоне неустраненного тиреотоксикоза, то имеются показания для ее прерывания.

Сложная ситуация возникает при желании женщины сохранить беременность. Дело в том, что тиреостатики проникают через плаценту и могут привести к гипотиреозу и развитию зоба у плода. Поэтому легкий тиреотоксикоз при ранних сроках беременности лучше не лечить, а во II триместре следует оперировать больную. При выраженной форме тиреотоксикоза, когда диагноз не вызывает сомнений, можно начинать лечение тиреостатиками с небольших доз (мерказолил не более 15-20 мг/сут), а после

достижения эутиреоза переходить на поддерживающие дозы (5 мг/сут). Во II триместре рекомендуется оперировать больных на фоне эутиреоза. Роды на фоне неустраненного тиреотоксикоза создают реальную угрозу тиреотоксического криза. Необходимо отметить, что для предоперационной подготовки у беременных нельзя использовать раствор Люголя (йод проникает через плацентарный барьер) и (3-адреноблокаторы, которые усиливают сократительную способность миометрия [76].

В течение 1980-1988 гг. под нашим наблюдением находились 9 беременных женщин с токсическим зобом. У 7 из них был диффузный токсический зоб и у 2 — токсическая аденома. Все больные были оперированы во II триместре беременности после предварительной подготовки тиреостатиками в состоянии эутиреоза. При диффузном токсическом зобе была выполнена субтотальная резекция щитовидной железы с оставлением тиреоидного остатка из расчета 100 мг/кг массы тела больной.

Все больные удовлетворительно перенесли оперативное вмешательство. Каких-либо осложнений как в момент проведения его, так и в послеоперационном периоде отмечено не было. В послеоперационном периоде больные находились под наблюдением в эндокринном отделении Института акушерства и гинекологии РАМН, где у большинства из них проходили роды.

Функциональные результаты оперативного лечения оценивали при помещении больных в акушерскую клинику для родов и контрольном осмотре в сроки от 2 до 5 лет.

У всех больных тиреотоксикоз после оперативного вмешательства был устранен. Эутиреоидное состояние сохранялось у них на протяжении 6 мес после операции, что позволило отменить тиреостатики сразу же после оперативного вмешательства.

Через 2-5 лет после оперативного вмешательства эутиреоидное состояние сохранялось у 2 больных, оперированных по поводу узлового токсического зоба, и у 4 из 7 больных, оперированных по поводу диффузного токсического зоба. У 1 больной с диффузным токсическим зобом развился гипотиреоз и у 2 возник рецидив тиреотоксикоза.

Беременность закончилась нормальными родами у 7 женщин, в 1 случае - мертворождением, и еще у 1 женщины был самопроизвольный выкидыш, который произошел на 22-й неделе беременности.

При обследовании детей, родившихся у оперированных женщин, 6 из 7 были здоровы. У 1 ребенка обнаружена врожденная гиперплазия вилочковой железы, врожденный стридор и отставание в физическом развитии.

При исследовании функциональной активности щитовидной железы, включавшем определение уровня тиреоидных гормонов и ТТГ, каких-либо отклонений у детей не выявлено.

Таким образом, устранение тиреотоксикоза у беременных может быть быстро и надежно достигнуто хирургическим методом. Беременность не ухудшает результата хирургического вмешательства у больных с тиреотоксикозом.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Морфологические изменения при диффузном токсическом зобе очень разнообразны.

По мнению Н. Ю. Бомаш [12], наиболее важными морфологическими признаками токсического зоба являются гиперпластические процессы в тиреоидном эпителии, дистрофические изменения в строме, а также «жидкое» состояние коллоида — признак усиленного выведения гормона. Наиболее характерными морфологическими проявлениями гиперпластических процессов является формирование новых фолликулов и развитие в них сосочковых выростов разнообразной формы и размеров. Сосочковые выросты имеются только в части фолликулов (рис. 8).

Проявления гиперплазии в диффузном токсическом зобе носят диффузный характер. На этом фоне встречаются очаги усиленной пролиферации, которая приводит к образованию узлов. Узлообразование в токсическом зобе — это тоже чрезвычайно важный морфологический признак заболевания.

Строение узла зависит от характера пролиферации эпителия и степени накопления коллоида. Это может быть папиллярная или цитопапиллярная аденома, фолликулярная аденома, аденома из клеток Асканази-Гюртле.

Пролиферация эпителия щитовидной железы в диффузном токсическом зобе сопровождается дистрофическими изменениями

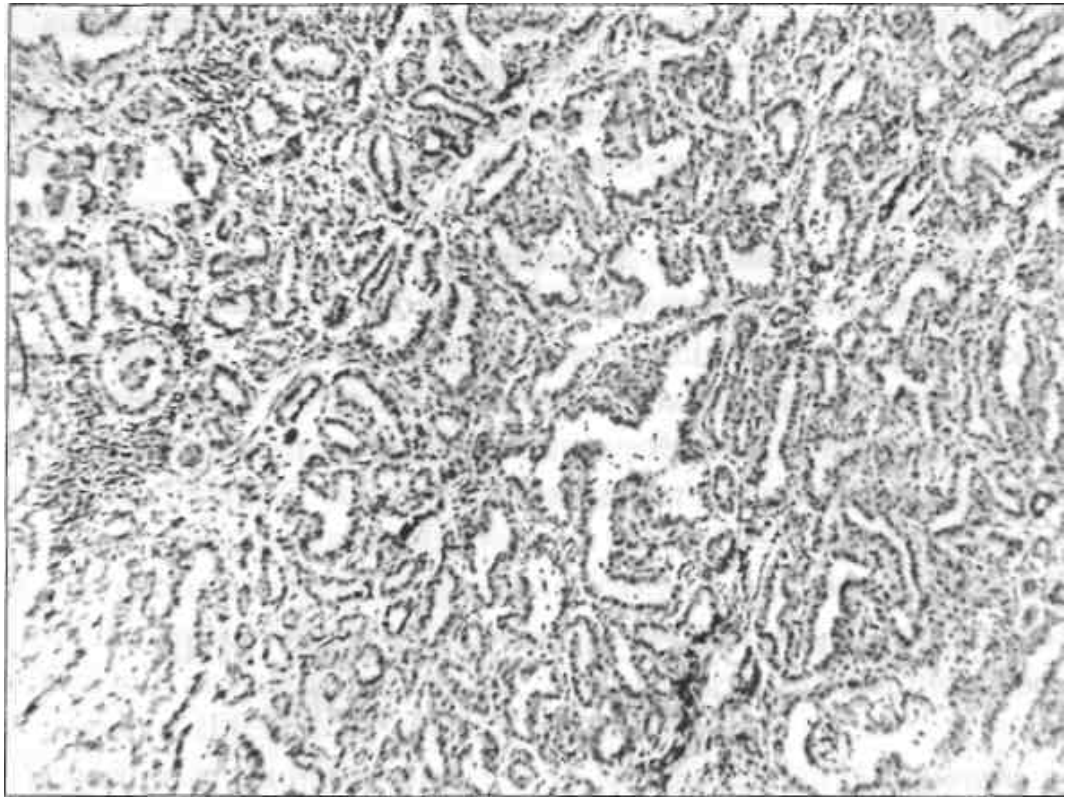


Рис. 8. Диффузный токсический зоб. Выраженная пролиферация эпителия. Окраска гематоксилином-эозином, X100.

стромы, которые приводят к развитию соединительной ткани, часто с гиалинозом и обызвествлением. Нередко в строме наблюдается лимфоидная и плазмочитарная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов.

Часть V

ТИРЕОИДИТЫ

Глава 6

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Заболевание впервые описал Хашимото в 1912 г. под названием «лимфоматозный зоб» (*struma lymphomatosa*). В дальнейшем в литературе его стали называть «струма Хашимото». Сведений об истинной частоте заболевания нет. В литературе приводятся только данные о частоте аутоиммунного тиреоидита (АТ) среди других заболеваний щитовидной железы. Обычно это материал хирургических клиник, свидетельствующий о месте АТ среди других заболеваний щитовидной железы, послуживших причиной оперативного вмешательства.

Эти сведения достаточно разноречивы, они не говорят об истинной заболеваемости АТ и в значительной степени зависят от тактических установок клиники в отношении АТ и качества дооперационной диагностики этого заболевания. Если клиника придерживается более активной хирургической тактики или если дооперационная дифференциальная диагностика недостаточно высока, то число оперированных по поводу АТ будет, естественно, больше.

Все единодушны в одном: частота АТ повсеместно неуклонно растет. По сведениям А. Л. Акинчева [3], среди оперированных на щитовидной железе больные АТ составили в 1973-1978 гг. 1,8%, а в 1979-1984 гг. - 2,9%.

По последним литературным данным, около 4-5% населения страдает аутоиммунным тиреоидитом [44]. По мнению В. И. Кандра [44], аутоиммунный тиреоидит является сегодня едва ли не самой частой формой тиреоидной патологии. Ряд авторов не разграничивают диффузный токсический зоб и аутоиммунный тиреоидит и рассматривают последний как исход токсического зоба. Однако большинство клиницистов расценивают эти два состояния как самостоятельные заболевания, которые отличаются генетическими, морфологическими, серологическими и клиническими особенностями.

У детей АТ составляет 40% всех заболеваний щитовидной железы [83].

Приведенные данные, несомненно, отражают тенденции в заболеваемости АТ, которые можно связать с общим ростом заболеваний, обусловленных нарушениями иммунной системы.

Заболевание встречается преимущественно у женщин старше 50 лет. Даже принимая во внимание, что заболевания щитовидной железы вообще чаще наблюдаются у женщин, преобладание больных АТ особенно выражено. Известно, что аутоиммунные заболевания вообще чаще наблюдаются у женщин, что связывают с генетическими факторами, дополнительной X-хромосомой, а также гормональными особенностями. В группе больных, наблюдавшихся А. М. Раскиным [78], соотношение мужчин и женщин среди больных АТ составило 1:77.

Тиреоидит Хашимото является классическим примером органоспецифического аутоиммунного заболевания, обусловленного наличием генетического дефекта системы иммунологического надзора.

В 1956 г. R. Witebsky и N. Rose в эксперименте вызвали АТ иммунизацией кроликов тиреоидным антигеном, смешанным с полным адъювантом Фрейнда. I. M. Roitt и соавт. (1966) обнаружили в крови больных АТ антитела к тиреоглобулину. Эти классические работы положили начало изучению АТ и в значительной степени аутоиммунных процессов вообще.

В настоящее время развитие АТ рассматривают с точки зрения клонально-селекционной теории [158, 161]. Согласно этой теории, аутоиммунное заболевание обусловлено специфическим генетически обусловленным дефектом Т-супрессоров. Этот дефект допускает выживание «запрещенных» клонов Т-лимфоцитов, которые появляются в результате случайной мутации и способны к взаимодействию с собственными антигенами организма. «Запрещенные» клоны Т-лимфоцитов взаимодействуют с антигенами рецепторного аппарата фолликулярного эпителия и оказывают повреждающее действие на тиреоидный эпителий. Тем самым запускается локализованный иммунный процесс по типу гиперчувствительности замедленного типа. Далее развивается вся картина, свойственная аутоиммунному процессу. Исходом этого процесса является гибель тиреоидной паренхимы и развитие гипотиреоза.

В механизме этого процесса много неясного. Существует мнение, что важнейшую роль в патогенезе заболевания должны играть антитела, обладающие цитотоксическим эффектом. Выделить их пока не удалось. Антитела к тиреоглобулину не оказывают цитотоксического действия и обнаруживаются у 50-90% больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и даже у здоровых [44]. Провоцирующим фактором в развитии АТ может быть любое повреждение щитовидной железы, вызывающее поступление тиреоглобулина в кровь: операция, лечение препаратами йода, использование радиоактивного йода, неадекватное применение тиреостатиков. В отличие от больных диффузным токсическим зобом, в фенотипе которых преобладает антиген HLA-DR3, АТ чаще ассоциируется с HLA-DR5 [44].

КЛИНИКА АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Клиническая картина АТ в начальных стадиях очень скудна. Основным симптомом является увеличение щитовидной железы, которое; часто остается незамеченным самим пациентом и выявляется случайно.

АТ может развиваться в неизменной до того щитовидной железе или на фоне длительно существующего узлового зоба.

Наиболее характерными классическими клиническими признаками АТ являются диффузное увеличение всех отделов железы и равномерная деревянистая ее плотность. Однако такая диффузная форма, по мнению А. Л. Акинчева [3], наблюдается всего у 25% больных, а заметно чаще процесс начинается с поражения одной доли или части ее.

Степень увеличения щитовидной железы может быть различной — от едва заметной до резко выраженной. Длительно существующий больших размеров зоб может привести к сдавлению соседних анатомических образований, прежде всего трахеи, и тогда сопровождается соответствующими жалобами на чувство сдавления в области шеи, одышку. Однако выраженные симптомы компрессии трахеи при АТ наблюдаются редко. Гораздо чаще больные жалуются на чувство давления в области шеи, болезненность, чувство неловкости. Такого рода неопределенные жалобы, ощущение дис-

комфорта предъявляют, по данным А. Л. Акинчева, 30% больных аутоиммунным тиреоидитом.

Другая группа жалоб связана с нарушением функции щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите. В зависимости от функционального состояния щитовидной железы различают следующие варианты АТ:

- 1) эутиреоидный;
- 2) гипертиреоидный;
- 3) гипотиреоидный.

У значительного числа больных АТ сохраняется эутиреоидное состояние, что объясняется, особенно у молодых пациентов, выраженными компенсаторными способностями фолликулярного эпителия.

Около 20% больных АТ уже при первом обращении к врачу имеют признаки гипофункции щитовидной железы [33]. Следует заметить, что признаки гипотиреоза у этих больных часто выражены нерезко и выявляются только при соответствующем направленном расспросе пациента. Этими симптомами «скрытого» гипотиреоза могут быть нарушение памяти, снижение работоспособности, умеренное увеличение массы тела, выпадение волос, ухудшение аппетита. В случаях выраженного гипотиреоза появляются все типичные симптомы этого заболевания — бледность и сухость кожи, характерная пастозность лица и пальцев рук, брадикардия, глухость сердечных тонов.

В некоторых случаях в клинической картине преобладают расстройства менструального цикла. Это может быть мено- и метроррагия, связанная с кровотечениями вторичная анемия. Следует отметить, что именно анемия может быть одним из наиболее выраженных клинических признаков гипотиреоза. Выраженная упорная анемия сопровождается тахикардией, что затрудняет диагностику гипотиреоза, одним из ведущих признаков которого, как известно, является брадикардия.

Аутоиммунный тиреоидит сочетается с другими заболеваниями аутоиммунной природы — сахарный диабет, пернициозная анемия, *miastenia gravis*. Эти сопутствующие заболевания могут существенно изменить клиническую картину и жалобы больного АТ.

Аутоиммунный тиреоидит может протекать с симптомами тиреотоксикоза. Гиперфункция щитовидной железы наблюдается при этом заболевании в среднем в 16-31% наблюдений. При на-

личии признаков тиреотоксикоза очень важно оценить анамнестические данные, чтобы решить вопрос, идет ли речь о диффузном токсическом зобе с исходом в тиреоидит, или это первичный АТ, протекающий с гиперфункцией щитовидной железы.

Некоторые клиницисты связывают функциональное состояние щитовидной железы со стадией процесса при аутоиммунном тиреоидите и считают, что начало заболевания сопровождается тиреотоксикозом, а исход — гипотиреозом. Хотя такая точка зрения разделяется не всеми, следует заметить, что длительно существующий АТ без достаточной терапии неизбежно приводит к гипотиреозу. Существует мнение о том, что так называемые спонтанные гипотиреозы в 95% наблюдений являются следствием аутоиммунного тиреоидита.

Предложено несколько классификаций АТ. Эти классификации построены на основе клинических признаков заболевания.

А. М. Раскин [78] выделял 4 клинические формы АТ:

1) типичная форма АТ — характеризуется более или менее равномерным увеличением и уплотнением щитовидной железы и частым наличием гипотиреоза;

2) АТ с неравномерным увеличением щитовидной железы в виде узлоподобных образований и с более редким наличием гипотиреоза;

3) АТ с диффузным увеличением щитовидной железы, протекающим с выраженной воспалительной реакцией по типу подострого тиреоидита;

4) АТ с диффузным увеличением щитовидной железы и офтальмопатией.

Типичную форму заболевания автор наблюдал у 77,5% больных, у 67,8% из них были явные или скрытые признаки гипотиреоза. Две последние формы А. М. Раскин относил к редким вариантам течения АТ. Целесообразность их выделения сомнительна. АТ, протекающий с симптомами подострого тиреоидита, может быть, следует рассматривать как сочетание аутоиммунного и подострого тиреоидита. Анализируя группу больных, у которых ведущим признаком в клинической картине была офтальмопатия, А. М. Раскин приходит к выводу, что заболевание началось у них с тиреотоксикоза с исходом в АТ.

Более удобной для практической работы представляется классификация, которую предлагает А. Л. Акинчев [3]. Автор выде-

ляет диффузную форму АТ и псевдодиффузную. В зависимости от функционального состояния щитовидной железы он выделяет эутиреоидную форму, гипер- и гипотиреоидную и, наконец, в зависимости от степени увеличения щитовидной железы (5 степеней увеличения железы).

ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Как уже было отмечено, характерными клиническими признаками АТ являются диффузное увеличение щитовидной железы и равномерная деревянистая плотность ее. Железа представляется «плоской», поверхность ее однородная, мелкобугристая, даже скорее зернистая. Такая равномерность, монотонность изменений, пожалуй, наиболее типичный признак тиреоидита. При асимметричном поражении железы дифференциальная диагностика труднее. Но и в случае такого асимметричного поражения локальные изменения носят диффузный, равномерный характер и отличаются деревянистой плотностью, которая не характерна для злокачественных новообразований.

Вторым по диагностической ценности методом обследования щитовидной железы при АТ является пункционная биопсия. Цитологическая диагностика АТ в последние годы получила широкое распространение [3, 33]. Большинство клиницистов предпочитают пункцию тонкой иглой. Надо заметить, что интерпретация цитологической картины при АТ вызывает известные трудности и требует определенного опыта. Эти трудности объясняются прежде всего скудостью получаемого клеточного материала и требуют определенного навыка не только в анализе цитогрaмм, но и в заборе материала. В связи с этим некоторые исследователи рекомендуют выполнять трепанобиопсию щитовидной железы [3]. Сторонники трепанобиопсии основным преимуществом метода считают возможность получить материал, достаточный для морфологического (гистологического) исследования.

Несомненно, трепанобиопсия позволяет получить более информативный материал. Однако огромным преимуществом тонкоигольной пункционной биопсии являются совершенная безопасность ме-

тогда и возможность повторного исследования. Информативность же метода неуклонно растет с опытом и хирурга, и морфолога.

Серьезное место в диагностике аутоиммунного тиреоидита занимает определение антитиреоидных антител в крови. Антитела к тиреоглобулину выявляются и при других заболеваниях щитовидной железы, однако только для аутоиммунного тиреоидита характерен очень высокий титр антител (более 1:1000). По литературным данным, частота, с которой встречаются антитиреоидные антитела у больных аутоиммунным тиреоидитом, различна. Единодушным является мнение, что у большинства больных АТ обнаруживаются антитела в высоком титре [33, 75]. Рекомендуют определять антитела не только к тиреоглобулину, но и микросомальному антигену, что достоверно увеличивает число положительных результатов и улучшает диагностику заболевания. Высокий титр антител к тиреоглобулину определяется у 30-70% больных аутоиммунным тиреоидитом [33]. По данным А. Л. Акинчева [3], только у 31% больных хроническим тиреоидитом были обнаружены антитела в титре выше, чем 1:640.

Чрезвычайно важно оценить функциональное состояние щитовидной железы при АТ. Это позволяет провести рациональную гормонотерапию. О функциональном состоянии щитовидной железы судят по уровню тиреоидных гормонов (ТЗ и ТА), а также по концентрации ТТГ. У значительного числа больных АТ наблюдается гипофункция щитовидной железы, степень которой может быть различна. Особенно трудны для распознавания стертые, субклинические формы гипотиреоза. У этих больных базальный ТТГ может быть в пределах нормы. В таких случаях наиболее информативным является тест ТРГ, реакция на который при гипотиреозе повышена. Определение концентрации ТТГ в крови и проба с ТРГ — наиболее чувствительные тесты для выяснения функционального состояния щитовидной железы [83].

В настоящее время для диагностики АТ широко применяется радионуклидная сцинтиграфия. Однако диагностическая ценность метода при этом заболевании невелика. Сцинтиграфическая картина при АТ пестрая, мозаичная, участки нормального накопления нуклида ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ чередуются с участками пониженного накопления, что придает контурам размытость, нечеткость. Эта пестрота с нечеткими немыми зонами, пожалуй, наиболее характерный сцинтиграфический признак АТ. Многие клиницисты во-

обще не придают радионуклидным методам сколько-нибудь существенного значения в диагностике аутоиммунного тиреоидита. Для диагностики АТ используют и другие методы (термографию, тиреоидолимфографию). Однако они не нашли широкого распространения при данном заболевании. Полученные различными авторами результаты противоречивы, интерпретация их трудна. Следует согласиться с Г. С. Зефиновой [33], которая основными диагностическими критериями АТ считает следующие:

- 1) наличие диффузного бугристого зоба с приблизительной массой 20-80 г;
- 2) неравномерное накопление нуклида на сцинтиграмме;
- 3) повышенный титр антител к тиреоглобулину или микросомальной фракции;
- 4) повышенный базальный уровень ТТГ или сниженный ответ щитовидной железы на стимулирование экзогенным ТТГ (менее 15%);
- 5) данные пункционной биопсии.

По мнению Г. С. Зефиновой, сочетание трех любых перечисленных признаков позволяет поставить диагноз АТ.

Оценивая информативность всех перечисленных методов обследования, следует отметить, что наибольшую диагностическую ценность имеют результаты физикального обследования щитовидной железы и пункционной биопсии. Результативность этих методов зависит в значительной степени от клинического опыта врача.

В последние годы для дифференциальной диагностики различных заболеваний щитовидной железы успешно применяют УЗИ.

ЛЕЧЕНИЕ АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Лечебная тактика при АТ претерпела определенную эволюцию под влиянием следующих обстоятельств:

- 1) выяснение сущности патогенеза заболевания;
- 2) улучшение диагностики;
- 3) накопление клинического опыта, позволившего оценить результаты оперативного и консервативного методов лечения.

Со времени первого описания заболевания до конца 50-х годов клиницисты придерживались активной хирургической тактики при АТ, считая методом выбора субтотальную резекцию щи-

товидной железы. Тяжелый гипотиреоз, который развивался после таких операций, заставил отказаться от обширных оперативных вмешательств в пользу более экономных резекций, с освобождением передней поверхности трахеи.

В настоящее время методом выбора при АТ является консервативное лечение [8, 13, 33, 40]. Применяют тиреоидные гормоны (трийодтиронин, тироксин), которые назначают с заместительной целью (при гипотиреозе), для предупреждения гиперплазии щитовидной железы (при эутиреозе) и для подавления иммунного процесса. Лечение начинают с небольших доз с учетом возраста пациента и функционального состояния щитовидной железы. Левотироксин назначают с 25 мкг, постепенно повышая дозу. Период адаптации к препарату может быть очень длительным. При плохой переносимости препарата, возникновении тахикардии показаны в-адреноблокаторы (анаприлин). У пожилых пациентов хорошо зарекомендовала себя комбинированная терапия — небольшие дозы трийодтиронина (5-10 мкг/сут) в сочетании с левотироксином (25 мкг/сут) при постепенном повышении суточной дозы.

Главное условие гормонотерапии при АТ — это длительность и непрерывность лечения. Клинический эффект наступает в среднем через 4 мес (от 2 до 10 мес). Лечение необходимо проводить постоянно. Прекращение приема препарата неминуемо ведет к рецидиву.

Основным объективным критерием адекватности проводимой гормонотерапии тиреоидными препаратами является уровень ТТГ в крови.

Не решен вопрос о том, насколько целесообразно применение тиреоидных гормонов у больных АТ без клинических признаков гипотиреоза или при наличии только биохимических признаков гипофункции щитовидной железы. Спорным является и вопрос о том, как долго следует применять тиреоидные гормоны в таких случаях. По мнению А. П. Калинина [41], стремление к максимальному подавлению тиреотропной функции гипофиза недостаточно обосновано, так как может привести к снижению компенсаторных возможностей щитовидной железы.

В некоторых случаях тиреоидные гормоны не дают клинического эффекта. Существует и индивидуальная непереносимость препаратов. В таких случаях возникает необходимость в применении

глюкокортикоидов. Отношение к применению глюкокортикоидов при АТ противоречивое. С одной стороны, назначение стероидов часто дает очень быстро выраженный клинический эффект, с другой - возникает необходимость длительного применения препаратов и, следовательно, опасность связанных с этим осложнений (повышение массы тела, стероидный диабет, синдром отмены).

Побочные действия глюкокортикоидов можно уменьшить изменением режима введения препарата. Г. С. Зефирова [33] для этого рекомендует чрездневное введение препарата. Преднизолон в дозе 30-40 мг/сут (при сочетании АТ с офтальмопатией — 60-80 мг) принимается через день в течение 2 мес 1-2 раза в год. Прием препарата проводится с учетом нормального суточного ритма секреции кортизола. Поэтому $\frac{2}{3}$ суточной дозы больной должен получить в 7 ч утра и $\frac{1}{3}$ — в 11 ч утра. Если прием преднизолона противопоказан (язвенная болезнь желудка, диабет) Г. С. Зефирова рекомендует декарис (левамизол) в дозе 150 мг один раз в неделю в течение 2 мес.

В настоящее время появилась методика интраглангулярного введения стероидных гормонов пролонгированного действия при АТ [3, 6]. Препарат (метипред, кеналог) в дозе 20-40 мг вводится поочередно в каждую долю щитовидной железы. Интервал между инъекциями 6-10 дней. Курс лечения состоит из 4-10 инъекций и проводится 1-2 раза в год. Клинический опыт такого рода применения стероидов при АТ небольшой, но результаты обнадеживающие. Достоинством метода является возможность проводить лечение в амбулаторных условиях. Очень важно также, что суммарная доза препарата на курс лечения оказывается очень небольшой, и благодаря этому сводятся к минимуму осложнения, связанные с терапией стероидными гормонами.

14 Б. Левит и Б. И. Левит [52] рекомендуют для лечения АТ 3-аминокапроновую кислоту. Препарат назначают в порошке по 1 г 2-3 раза в день в течение 100 дней. Авторы провели такое лечение у 200 больных АТ и получили выраженный клинический эффект в тех случаях, когда другие средства оказались неэффективны. Поэтому они полагают, что аминокaproновая кислота показана в первую очередь больным, которые не могут принимать тиреоидные гормоны ввиду их непереносимости. Препарат может использоваться как в качестве единственного средства лечения, так и в сочетании с другими лекарственными веществами.

Применение ϵ -аминокапроновой кислоты можно рассматривать как патогенетическую терапию при АТ. Препарат положительно воздействует на клеточный иммунитет, что выражается в нормализации лимфоцитограммы. Для аутоиммунных процессов характерна инверсия лимфоцитарной формулы — снижение числа Т-и повышение числа В-лимфоцитов. Супрессия В-лимфоцитов с помощью ϵ -аминокапроновой кислоты приводит к ее нормализации (Т-лимфоциты характеризуются малыми, а В-лимфоциты — большими размерами ядер).

По данным И. Б. Левита, у 80% больных АТ прием аминокaproновой кислоты сопровождался снижением титра анти-тиреоидных антител, а у части больных антитела перестали определяться.

Еще более эффективным оказалось сочетание левамизола и ϵ -аминокапроновой кислоты [52]. Заметный клинический эффект автор отметил уже через 3-4 мес от начала лечения. Наконец, имеются сведения об успешном применении нового отечественного иммуномодулятора Т-активина для лечения АТ [33, 40]. Исследования этих авторов показали, что Т-активин (курсовая доза 500 мкг) приводит к нормализации Т-системы иммунитета. Выражением улучшения иммунологического состояния больных служили нормализация содержания Т-лимфоцитов и повышение уровня сывороточной тимической активности, а также тенденция к нормализации соотношения субпопуляции Т-лимфоцитов. Первый клинический опыт авторов заслуживает серьезного внимания и позволяет рассматривать новый иммуномодулятор как патогенетическое средство лечения АТ.

Как уже было отмечено, консервативное лечение АТ — процесс длительный и требует терпения и упорства от врача и пациента. По мнению Э. Н. Базаровой и С. Ю. Серпуховитина [6], консервативное лечение больного АТ следует проводить не менее года. Если получен клинический эффект, то поддерживающую терапию малыми дозами тиреоидных гормонов можно продолжать в течение очень длительного времени.

Хирургическое лечение. Оперативный метод сегодня занимает в лечении АТ более скромное место, чем в прежние годы. Сдержанное отношение к хирургическому лечению связано с современными представлениями о патогенезе заболевания, а также с неудовлетворительными отдаленными результатами оперативных

вмешательств. Поэтому в настоящее время остаются очень непростыми два принципиальных вопроса: показания к оперативному вмешательству при АТ и выбор рационального объема оперативного вмешательства при этом заболевании.

По данным А. Л. Акинчева [3], оперативное вмешательство привело к улучшению самочувствия только у 20% больных. Это больные с клиническими признаками гипертиреоза и компрессией органов шеи. У больных, которые были до операции в эутиреоидном состоянии, после операции появляются признаки гипотиреоза. Если гипотиреоз был и до вмешательства, то после операции он нарастает.

Многие клиницисты рекомендуют оперативное вмешательство при безуспешной консервативной терапии и продолжающемся росте щитовидной железы. Показанием для оперативного вмешательства может быть симптоматика тиреотоксикоза, который не поддается консервативной терапии [3]. Несомненно, что показания для оперативного вмешательства при АТ должны быть резко ограничены. Операция, безусловно, показана в двух случаях:

- 1) когда невозможно провести дифференциальный диагноз со злокачественной опухолью щитовидной железы;
- 2) при компрессии трахеи.

Явления компрессии трахеи при АТ, как уже было отмечено, наблюдаются редко. Поэтому основным показанием для операции следует считать подозрение на злокачественный характер процесса в щитовидной железе.

Таким образом, вопрос о необходимости оперативного лечения упирается в качество дооперационной диагностики. Если мы в состоянии доказать, что у больного АТ, то от операции следует воздержаться и проводить консервативное лечение. Если характер изменений в щитовидной железе вызывает сомнение, то оперативное вмешательство является последним диагностическим приемом.

Выбор объема операции при АТ целиком зависит от показаний для оперативного вмешательства. Рекомендации по поводу рационального объема операции отличаются большим разнообразием. Ряд хирургов рекомендуют субтотальную резекцию щитовидной железы [33]. Существуют сторонники экономных резекций щитовидной железы при этом заболевании. И. С. Брейдо рекомендует операцию Lahey, заключающуюся в резекции пере-

шейка с последующим подшиванием к плоскости разреза обеих долей претрахеальных мышц. Рекомендуют резецировать перешеек и иссекать клиновидные сегменты из обеих долей. Это, собственно, вариант субтотальной резекции железы.

Сторонники экстирпации щитовидной железы при АТ полагают, что сохранение даже небольшого участка тиреоидной ткани нецелесообразно, так как это поддерживает нарушенные иммунные реакции [6].

Действительно, с теоретических позиций экстирпация щитовидной железы при АТ кажется оправданной. Такая операция устраняет аутоантиген, но не может рассматриваться как пример патогенетического лечения аутоиммунного процесса.

По современным представлениям, первичными в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы являются нарушения регуляторных механизмов самой иммунной системы [13, 44].

Другие аргументы авторов в пользу экстирпации щитовидной железы вызывают возражения. Прежде всего, нельзя рассматривать экстирпацию щитовидной железы при АТ как профилактику рака. При такой постановке вопроса показания к операции становятся безграничными. Между тем, вероятность развития рака на фоне АТ невелика [33, 79]. По данным А. Л. Акинчева [3], среди 98 больных, оперированных по поводу АТ, только в одном наблюдении был обнаружен рак. Довольно распространенная точка зрения, рассматривающая АТ как один из фоновых процессов для развития рака щитовидной железы, несомненно, ошибочна. Ошибка кроется в неправильной трактовке морфологических данных. Дело в том, что лимфоплазмочитарная инфильтрация, которая нередко видна вокруг очага дифференцированной карциномы, представляет собой иммуноморфологическую реакцию на развитие злокачественной опухоли [12]. Такого рода очаговые изменения не тождественны с собственно АТ. Принципиально важно, что это реакция на развитие опухоли, а не фоновый (первичный) процесс.

Необходимо подчеркнуть, что операция при АТ технически значительно более трудна, чем при других заболеваниях щитовидной железы, и частота послеоперационных осложнений при этом заболевании заметно выше. По данным А. Л. Акинчева [3], частота осложнений после оперативных вмешательств по поводу АТ

составила 14,5%, и это в клинике, которая имеет огромный опыт в хирургии щитовидной железы. С другой стороны, рассматривать субтотальную резекцию как органосохраняющую операцию также нет оснований, поскольку оставляемая в таких случаях ткань щитовидной железы функционально неполноценна, и операция неминуемо ведет к развитию гипотиреоза.

В связи с этим необходимо специально остановиться на послеоперационном рецидиве АТ. Ряд хирургов настаивают на необходимости субтотальной резекции щитовидной железы, мотивируя это опасностью рецидивов АТ после экономных резекций. Между тем, говорить о рецидиве АТ после оперативного вмешательства неправомерно. Следует согласиться с И. С. Брейдо [14], что даже при очаговом характере процесса трудно локализовать границы пораженной ткани, в большинстве же случаев процесс носит диффузный характер. Поэтому при частичных резекциях щитовидной железы по поводу АТ оставшаяся ткань железы также изменена. В связи с этим вряд ли можно говорить о рецидиве АТ. Речь идет о прогрессировании основного заболевания, которое не излечивается операцией, последняя может только устранить какие-то симптомы заболевания (уменьшить размеры зоба). В связи с этим больные после частичных резекций щитовидной железы по поводу АТ должны непременно получать в послеоперационном периоде иммунодепрессивную терапию и тиреоидные гормоны.

Относительно объема операции при АТ следует еще раз подчеркнуть, что очень часто оперативные вмешательства вызваны трудностями диагностики этого заболевания. Поэтому операция и ревизия щитовидной железы являются последним диагностическим методом. В такой ситуации можно ограничиться ножевой биопсией щитовидной железы. Однако даже при операции не всегда можно поставить правильный диагноз, который труден не только для клинициста, но и для морфолога (при интерпретации изменений на замороженных срезах).

В заключение следует отметить, что принципиально показания к операции при АТ должны быть максимально ограничены. Когда диагноз не вызывает сомнений, следует проводить консервативное лечение. Основное показание для оперативного вмешательства — невозможность исключить злокачественную природу процесса. Операция показана также при явлениях тиреотоксикоза, которые

не поддаются консервативной терапии. При этом выполняется субтотальная резекция щитовидной железы, однако объем оставляемой ткани должен быть значительно большим, чем при обычном тиреотоксикозе. А. Л. Акинчева [3] справедливо рекомендует оставлять **10—15 г** ткани щитовидной железы у одного из верхних полюсов. Не рекомендуется выполнять односторонние резекции щитовидной железы при АТ. Такого рода вмешательства (особенно при удалении одной доли) дают неудовлетворительные косметические результаты.

Следует подчеркнуть, что оперативные вмешательства по поводу АТ технически могут быть трудны и, как уже было отмечено, нередко приводят к тяжелым осложнениям. Примером может быть следующее наблюдение.

Больная Ч., 37 лет, обратилась в клинику НИИ онкологии в июле в июле 1974 г. с жалобами на наличие плотных узлов в области шеи. В 1959 г. была оперирована по поводу зоба (объем операции выяснить не удалось). Через 4 года после операции заметила узел на шее справа. В течение последних 6 мес появились новые узлы. Из анамнеза известно, что отец и мать больной оперированы по поводу зоба. Сестра больной страдает зобом.

Объективные данные: окрепший послеоперационный рубец на передней поверхности шеи. Щитовидная железа несколько увеличена за счет всех отделов. В верхнем полюсе правой доли узел 2х2 см, очень плотные медиальные отделы обеих долей. К верхнему полюсу правой доли прилежит узел 2х2 см, который лежит кпереди от края грудиноключично-сосцевидной мышцы. Цепочка увеличенных лимфатических узлов вдоль правой грудиноключично-сосцевидной мышцы (яремная группа), один из них (верхний яремный) размерами 2х2,3 см.

Нуклидное сканирование (^{131}I). Контуры железы четкие, расположение обычное, размеры увеличены за счет правой доли. Максимум накопления нуклида в центре правой доли. В верхнем отделе правой доли и в левой доле накопление препарата снижено. Поставлен диагноз: карцинома щитовидной железы с метастазами в лимфоузлы шеи справа.

Операция 11.07.74 г. Разрез вдоль правой грудиноключично-сосцевидной мышцы, переходящий в воротниковый. Обнажена щитовидная железа, при этом оказалось, что претрахеальные мышцы сращены с железой. Мышцы пересечены выше и ниже полюсов железы. При ревизии: щитовидная железа плотная, бугристая. Изменения носят диффузный характер, макроскопически неизме-

ненной ткани железы нет. Биопсия из латерального отдела правой доли. Срочное гистологическое исследование: аденома с элементами фолликулярного, папиллярного и солидного строения на фоне хронического продуктивного воспаления.

Решено выполнить экстирпацию щитовидной железы, которая была произведена с большими техническими трудностями из-за сращений с окружающими тканями. В области верхнего полюса правой доли ткань железы подрастала к стенке трахеи и мышцам гортани. Произведена радикальная шейная лимфаденэктомия справа (операция Крайла). Окончательное морфологическое заключение: аутоиммунный тиреоидит, лимфатические узлы в состоянии гиперплазии.

Послеоперационный период протекал тяжело, осложнился парезом правого верхнегортанного нерва, что привело к нарушению глотания (парез надгортанника) и афонии, нижнедолевой левосторонней пневмонией и околощитовидной недостаточностью. После антибактериальной терапии пневмония благополучно разрешилась; дисфагия и афония прошли. Проведен курс лечения паратиреоидином.

Выписана в удовлетворительном состоянии, получает постоянную заместительную гормонотерапию тиреоидином, препаратами кальция.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА

Наиболее характерным морфологическим признаком АТ является лимфоплазмocитарная инфильтрация стромы [12]. Интенсивность инфильтрации может быть различной степени и неравномерной в отдельных участках железы. Плазмocитарная инфильтрация обычно преобладает над лимфоидной. Лимфоидная инфильтрация выражается в формировании лимфоидных фолликулов с центрами размножения (рис. 9).

Другим характерным морфологическим признаком АТ является оксифильное превращение тиреоидного эпителия (клетки Асканази-Гюртле). Эти клетки имеют характерный вид — они очень крупные, цитоплазма их оксифильная, зернистая. Разная величина клеток, гиперхроматоз и полиморфизм ядер могут создавать ошибочное представление об опухоли [12].

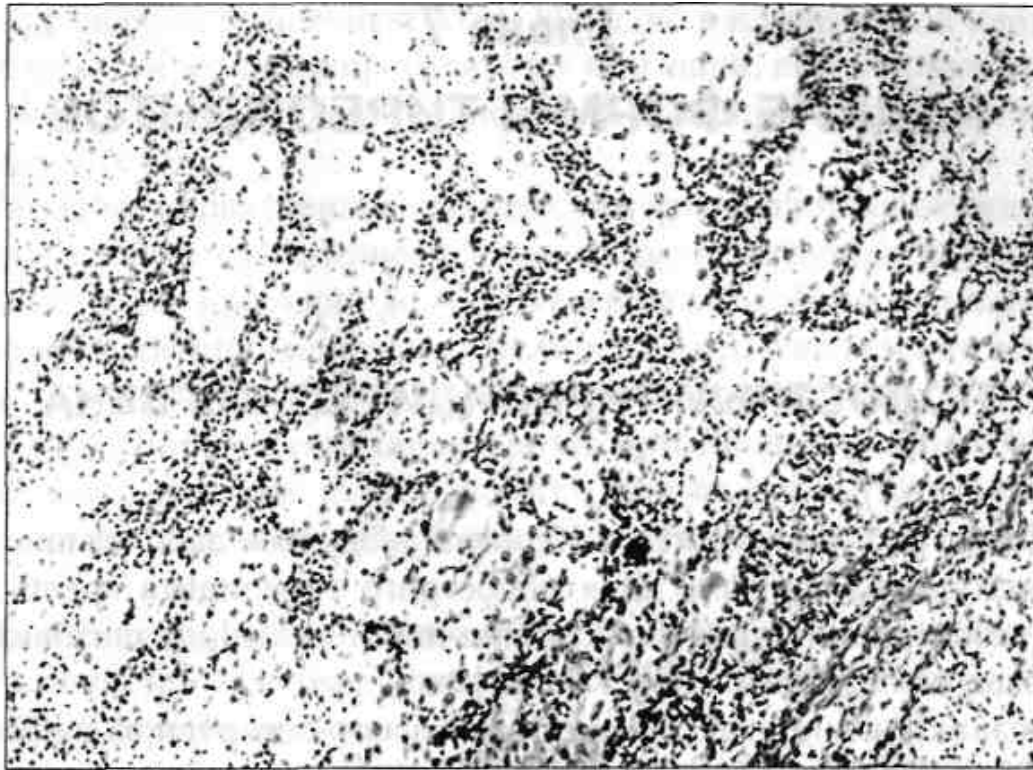


Рис. 9. Аутоиммунный тиреоидит. Выраженная лимфоидная инфильтрация. Окраска гематоксилином-эозином, X100.

Постепенно по мере прогрессирования процесса происходит разрастание соединительной ткани в строме железы, исчезают эпителиальные элементы, а остаются поля фиброзной гиалинизированной соединительной ткани с редкими плазматическими клетками и рассеянными мелкими лимфоидными инфильтратами.

Глава 7 РЕДКИЕ ФОРМЫ ТИРЕОИДИТОВ

ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ ДЕ КЕРВЕНА

Подострый тиреоидит де Кервена — редкое заболевание. По литературным данным, доля подострого тиреоидита среди других заболеваний, являющихся причиной резекции щитовидной железы, составляет 0,31-1,7% [12].

Возникновение заболевания связывают с вирусной инфекцией [33, 83]. Истинный возбудитель подострого тиреоидита не выделен, однако существует ряд косвенных клинических данных, свидетельствующих об инфекционной природе заболевания:

1) подострый тиреоидит часто возникает одновременно или вслед за респираторной инфекцией, а также во время вспышки специфических вирусных инфекций;

2) существуют отчетливые продромальные признаки заболевания — недомогание, утомляемость, мышечные боли.

Описан ряд клинических наблюдений развития подострого тиреоидита вслед за гриппом, корью, паротитом, инфекционным мононуклеозом, болезнью кошачьей царапины и другими вирусными заболеваниями. Во время вспышки эпидемического паротита в Израиле было зарегистрировано 11 случаев подострого тиреоидита де Кервена [13]. Примечательно, что у этих больных не было симптомов поражения околоушных слюнных желез, но в крови и в пунктатах из щитовидной железы определялись антитела к вирусу эпидемического паротита.

В клинической картине подострого тиреоидита может быть несколько вариантов. Иногда заболевание начинается остро и сопровождается высокой лихорадкой (до 40 °С), заметным болезненным увеличением щитовидной железы. Клинические симптомы могут быть стертыми — субфебрилитет, умеренная болезненность в области шеи. В таких случаях преобладают общие симптомы — недомо-

гание, слабость, мышечные боли. Нередко в клинической картине подострого тиреоидита превалируют признаки, симулирующие тиреотоксикоз, — раздражительность, тахикардия, умеренная потеря массы тела.

Наиболее характерным клиническим признаком подострого тиреоидита является болезненность в области щитовидной железы, соответственно проекции доли или всей железы. Пораженная доля обычно умеренно диффузно увеличена. Это увеличение может быть значительным, когда подострый тиреоидит развивается на фоне зоба. Боли имеют характерную иррадиацию в нижнюю челюсть, ухо, затылок и усиливаются при кашле и глотательных движениях. Общее состояние больного остается удовлетворительным.

Из лабораторных данных характерным для подострого тиреоидита является заметное повышение СОЭ (до 60-80 мм/ч) при нормальном лейкоцитозе.

Средняя продолжительность заболевания 2-5 мес. Однако приблизительно у 20% больных на фоне ремиссии возникает рецидив с обострением всех симптомов, что увеличивает общую продолжительность заболевания до года и более.

В процессе прогрессирования подострого тиреоидита страдает паренхима железы, что может привести к временному гипотиреозу. Такого рода функциональные нарушения обычно держатся от нескольких недель до нескольких месяцев и наблюдаются приблизительно у 25% больных. В редких случаях подострый тиреоидит приводит к стойкому гипотиреозу вследствие разрушения тиреоидной ткани и последующего фиброза. Еще более редким исходом заболевания может быть лимфоцитарный тиреоидит с гипотиреозом. Описаны наблюдения тиреотоксикоза, развившегося вслед за подострым тиреоидитом. Однако вряд ли в таких случаях имеется какая-то патогенетическая связь. Более вероятно, что подострый тиреоидит играет роль стресса, индуцирующего последующее заболевание.

Морфологически подострый тиреоидит де Кервена характеризуется дегенеративно-дистрофическими изменениями в фолликулах с одновременной пролиферацией стромы. В результате этих процессов образуются своеобразные гранулемы, которые содержат гигантские клетки и замурованы среди фиброзной соединительной ткани. Многоядерные гигантские клетки — наи-

более характерный морфологический признак подострого тиреоидита [12].

Диагностика заболевания трудна, что объясняется стертой симптоматикой и редкостью заболевания. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с острым бактериальным тиреоидитом, зобом и опухолями щитовидной железы.

Лечение подострого тиреоидита де Кервена консервативное. Оперативное вмешательство производится только в случаях ошибочной диагностики, особенно при одностороннем поражении железы.

Показана противовоспалительная терапия (ацетилсалициловая кислота, метиндол). Наиболее результативным методом лечения подострого тиреоидита является применение глюкокорти-коидов. Эффект наступает уже в течение первых суток от начала приема гормонов. Курс лечения начинают с высокой дозы препарата (преднизолон 40 мг/сут), которую постепенно в течение месяца снижают. В случае рецидива заболевания дозу пред-низолона необходимо увеличить.

ТИРЕОИДИТ РИДЕЛЯ

Хронический фиброзный тиреоидит Риделя — очень редкое заболевание (составляет всего 0,05% от всех заболеваний щитовидной железы). Из 42 000 больных, оперированных в клинике Мейо по поводу различных заболеваний щитовидной железы, только у 20 пациентов был тиреоидит Риделя [158].

Причина заболевания неясна. Существует мнение, что лимфоцитарный тиреоидит Хашимото является ранней стадией тиреоидита Риделя, иными словами, что тиреоидит Риделя — это исход АТ. Однако такая точка зрения не нашла подтверждения. Прежде всего длительное наблюдение за больными АТ показывает, что это заболевание не переходит в тиреоидит Риделя. С другой стороны, у больных тиреоидитом Риделя нет анамнестических данных в пользу ранее перенесенного АТ.

В отличие от зоба Хашимото, который приводит к гипотиреозу, при тиреоидите Риделя тиреоидная функция обычно не страдает. Антитела к тиреоглобулину при тиреоидите Риделя обыч-

но не определяются или имеются в титре, намного меньшем, чем при тиреоидите Хашимото. Наконец, фиброзный тиреоидит Риделя встречается неизмеримо реже, чем АТ. Таким образом, это, несомненно, два совершенно самостоятельных заболевания.

Нет никаких клинических данных о возможности перехода подострого тиреоидита де Кервена в тиреоидит Риделя. Морфологическая картина этих двух процессов совершенно различна.

Морфологические изменения при зобе Риделя заключаются в следующем. Имеются коллоидные узлы, не отличающиеся от аналогичных узлов при обычных формах зоба. Вокруг этих узлов развивается мощная фиброзная соединительная ткань, умеренно инфильтрованная лимфоидными и лимфоплазмочитарными элементами [12]. Фиброзная ткань обладает выраженным инвазивным ростом и проникает в скелетные мышцы шеи, распространяется на стенку пищевода и трахеи, инфильтруя и постепенно стенозируя их.

Природа этой фибробластной пролиферации неясна. Известно только, что тиреоидит Риделя наблюдается в сочетании с фиброзным медиастинитом, ретроперитонеальным фиброзом, склерозирующим холангитом [158]. В связи с этим можно предполагать, что все это различные проявления какого-то одного заболевания. Существует мнение, что тиреоидит Риделя — результат генерализации процесса, связанного с поражением коллагена, и не является специфическим заболеванием щитовидной железы [158].

Фиброзный тиреоидит Риделя наблюдается преимущественно у лиц зрелого возраста (от 25 до 70 лет), в среднем в возрасте 50 лет. Разница в частоте заболевания мужчин и женщин выражена слабее, чем при других заболеваниях щитовидной железы (1:2).

Жалобы больных связаны со сдавлением органов шеи — ощущение удушья, одышка, дисфагия, кашель. Болей обычно нет. Основные жалобы — ощущение сдавления в области шеи и одышка. Выраженность и степень обструкции определяют клиническую картину. Иногда это минимальные признаки стеноза трахеи, проявляющиеся только при физической нагрузке, в других случаях — стридорозное дыхание, удушье, прогрессирующая дисфагия. Общие проявления заболевания обычно не выражены, за исключением случаев, когда изменена вся щитовидная железа, что может привести к гипотиреозу. Поражение может ограничиться

одной долей. Щитовидная железа различных размеров, может быть небольшой.

Наиболее характерным признаком заболевания являются пальпаторные данные — в проекции щитовидной железы определяется каменистая плотность (больше, чем при карциноме), распространяющаяся на окружающие структуры. Лимфатические узлы обычно не увеличены.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими формами тиреоидита и карциномой щитовидной железы.

Диагностика тиреоидита Риделя трудна. Наиболее важными и информативными методами исследования являются пункционная биопсия и УЗИ. Процесс носит доброкачественный характер, однако агрессивный рост соединительной ткани медленно прогрессирует.

Выраженная компрессия трахеи, а также невозможность достоверно исключить злокачественную природу процесса являются показанием к оперативному вмешательству.

Операция при тиреоидите Риделя технически очень трудна из-за мощных фиброзных сращений и должна заключаться только в резекции перешейки щитовидной железы и освобождении трахеи. При одностороннем процессе — удаление пораженной доли щитовидной железы. К сожалению, агрессивный рост соединительной ткани иногда продолжается даже после повторных операций. Описаны спонтанные ремиссии без операции.

Стероидная терапия при тиреоидите Риделя не дает эффекта.

ОСТРЫЙ ГНОЙНЫЙ ТИРЕОИДИТ (СТРУМИТ)

Острый гнойный тиреоидит — также очень редкое заболевание, которое вызывает бактериальная инфекция [33, 158]. Поражение щитовидной железы является обычно вторичным при наличии какого-то инфекционного очага (тонзиллит, синусит, сепсис). Инфекция распространяется на щитовидную железу непосредственно из рядом лежащего гнойного очага, лимфогенно или гематогенно (при сепсисе). Чрезвычайно редко наблюдаются острые тиреоидиты немикробной природы (сифилис, актиномикоз, эхинококкоз).

Заболевание начинается остро, сопровождается высокой лихорадкой (39-40 °С) и явлениями общей гнойной интоксикации. Щитовидная железа умеренно (обычно равномерно) увеличена. Асимметрия наблюдается, когда воспалительный процесс развивается на фоне существующего узлового зоба (струмит). Местно определяются классические признаки острого воспалительного процесса (припухлость, краснота, боль). Пальпация щитовидной железы болезненна, кожа над ней гиперемирована, отечна. По мере прогрессирования процесса на фоне равномерного уплотнения появляются очаги размягчения, вызванные гнойным расплавлением паренхимы железы (формирование абсцесса). Очень характерны боли при глотании и даже некоторое затруднение глотательных движений. Боли, как и при тиреоидите де Кервена, иррадиируют в ухо, затылок. Могут быть увеличены регионарные лимфатические узлы, но они мягкие или тестоватые и никогда не имеют плотности, свойственной метастатическому процессу.

В крови заметно повышена СОЭ и выражен лейкоцитоз со сдвигом влево.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с тиреоидитом де Кервена и АТ, кровоизлиянием в кисту щитовидной железы и анапластическим раком, который при бурном росте быстро инфильтрует ткани и может имитировать острое воспаление (см. главу 15). При постановке диагноза следует учитывать короткий анамнез, наличие возможного источника гнойной инфекции, изменения гемограммы, свойственные гнойному процессу, а также данные УЗИ (картина абсцесса) и пункционной биопсии щитовидной железы.

При прогрессировании заболевания формируется абсцесс, который может самопроизвольно вскрыться наружу, а также в просвет трахеи или пищевода и, что особенно опасно, в средостение. Серьезным осложнением гнойного процесса в области щитовидной железы может быть тромбофлебит шейных вен.

Лечение гнойного тиреоидита на начальных стадиях консервативно: антибиотики с учетом чувствительности флоры и дезинтоксикационные мероприятия. При наличии гноя показано его дренирование. Вопрос об оперативном вмешательстве на щитовидной железе может быть решен только после ликвидации воспалительных явлений.

Глава 8

ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз представляет собой сложный симптомокомплекс, развивающийся вследствие резкого стойкого снижения содержания тиреоидных гормонов в крови.

В большинстве случаев это обусловлено патологическим процессом в самой щитовидной железе (первичный гипотиреоз).

В зависимости от причины снижения функции щитовидной железы различают следующие виды гипотиреоза.

I. Первичный гипотиреоз.

1. Врожденный гипотиреоз, причиной которого могут быть:

- врожденная аплазия или гипоплазия щитовидной железы;
- генетически обусловленная недостаточность ферментов, приводящая к нарушению синтеза гормона в железе;
- отсутствие или недостаток йода в окружающей среде, воде, пище (эндемический кретинизм) или избыток йода (при приеме матерью йодсодержащих препаратов).

2. Приобретенный гипотиреоз развивается в результате уменьшения (или отсутствия) массы функционирующей тиреоидной ткани, которое может быть вызвано следующими причинами:

- исход аутоиммунного тиреоидита;
- оперативное вмешательство на щитовидной железе;
- воздействие больших доз ^{131}I ;
- гнойный тиреоидит.

Первичный гипотиреоз в различных сочетаниях с поражением надпочечников, гонад, с грибковыми поражениями кожи, алопецией, витилиго известен как синдром полиэндокринной недостаточности аутоиммунной природы [83].

II. Вторичный гипотиреоз возникает вследствие патологических процессов, ведущих к деструктивным изменениям в клетках гипофиза, продуцирующих ТТГ. Чаще всего вторичный гипотиреоз развивается при опухолях гипофиза или сосудистых нарушениях.

III. Третичный гипотиреоз является результатом повреждения отделов гипоталамуса, которые регулируют продукцию ТРГ.

Гипотиреоз может быть в любом возрасте. Естественно, что причины его в различных возрастных группах различны. Основная причина спонтанного гипотиреоза — АТ. Заболевание чаще развивается у пожилых и старых людей, преимущественно у женщин, которые составляют не менее 80% пациентов с гипофункцией щитовидной железы.

У детей врожденный гипотиреоз проявляется в первые месяцы жизни и характеризуется задержкой роста, вялостью, адинамией, наблюдается характерная бледность, брадикардия, упорные запоры. Если лечение не начато буквально в первые недели жизни, то возникают необратимые изменения ЦНС, задержка психического развития, резкое снижение интеллекта. Прогноз у детей зависит целиком от того, насколько рано начата адекватная заместительная гормонотерапия.

Клиническая картина гипотиреоза у взрослых зависит от степени гипофункции щитовидной железы и длительности заболевания. Выраженная картина заболевания с явлениями микседемы очень характерна и распознается при одном взгляде на больного (см. главу 2). Очень важно знать стертые субклинические формы заболевания, которые наблюдаются часто и нередко клинически своевременно не диагностируются. Такие субклинические формы гипотиреоза особенно характерны для пожилых пациенток, у которых снижение функции щитовидной железы обыкновенно развивается в результате перенесенного и нередко недиагностированного АТ.

При гипотиреозе функциональные нарушения той или иной степени развиваются практически во всех системах и органах. Гипофункция щитовидной железы очень рано сопровождается нарушениями функции ЦНС, прежде всего психики пациента. У больного развиваются апатия, адинамия, сонливость, замедленное мышление, речь, снижение памяти. Иногда на этом фоне возникает эмоциональная лабильность, чувство тревоги, галлюцинации вплоть до психоза. Очень характерны нарушения сердечной деятельности — брадикардия, глухие тоны, снижение минутного объема крови, усиление клинических проявлений коронарной недостаточности.

Одним из основных симптомов гипотиреоза является нарушение водного обмена, проявляющееся периферическими отеками.

Гипофункция щитовидной железы может быть причиной упорной анемии. Анемия наблюдается у 30-60% больных гипотиреозом. Установлено, что тиреоидные гормоны стимулируют эритропоэз, возможно, за счет активации эритропоэтинов и повышения поглощения кислорода в тканях. Кроме того, при гипотиреозе снижается всасывание железа и витамина В₁₂ в желудочно-кишечном тракте, в связи с чем нередко развивается тяжелая пернициозная анемия. Упорная анемия может быть единственным клиническим проявлением гипотиреоза.

Гипофункция щитовидной железы существенно влияет на репродуктивную систему. Даже умеренно выраженное снижение функции щитовидной железы вызывает нарушение менструального цикла вплоть до аменореи. Первичный гипотиреоз способствует возникновению одной из форм гиперпролактинемической недостаточности яичников [76]. Длительно существующий выраженный гипотиреоз способствует гипертрофии лактотрофов гипофиза вплоть до развития пролактинсекретирующей аденомы гипофиза. Косвенными признаками вторичной пролактиномы являются гиперпролактинемия, лакторея, ановуляция.

Наиболее тяжелым осложнением гипотиреоза является гипотиреоидная кома, которая развивается у больных с тяжелой формой заболевания, длительное время не получающих совсем или получающих явно недостаточное количество тиреоидных гормонов. Это крайне тяжелое состояние возникает обычно у пожилых пациентов. Провоцирующими факторами могут быть инфекция, травма (в том числе и оперативное вмешательство), переохлаждение. Стойкий дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушению всех видов обмена и тяжелой гипоксии головного мозга. Гипотиреоидная кома обыкновенно развивается постепенно, но возможно ее бурное развитие, когда превалирует мозговая симптоматика. У больного нарастает сонливость, которая быстро переходит в коматозное состояние. Потеря сознания сопровождается выраженной брадикардией, гипотензией, плохо реагирующей на терапию. Очень характерным симптомом является снижение температуры тела (до 35 °С и даже до 33 °С). Степень гипотермии имеет серьезное прогностическое значение. Гипотиреоидная кома является очень тяжким и опасным для жизни осложнением, несмотря на проводимую терапию около 50% пациентов погибают [74].

Диагностика выраженных форм гипотиреоза не вызывает затруднений. Сложнее распознать стертые формы.

Решающее значение для диагностики и определения степени гипофункции щитовидной железы имеет определение концентрации тиреоидных гормонов и ТТГ в крови. Наиболее специфичным маркером гипотиреоза является уровень ТТГ [13, 83]. Обычно у этих больных наблюдается и гиперхолестеринемия. При этом, кроме того, вследствие нарастающей сердечной слабости и гипотензии развивается олигурия вплоть до анурии и ацидоза.

Лечение гипотиреоза заключается в приеме тиреоидных гормонов (трийодтиронин, тиреоксид, L-тироксин). Дозу препарата подбирают индивидуально с учетом тяжести гипотиреоза, возраста больного, сопутствующих заболеваний, переносимости препарата. У взрослых людей гормонотерапию начинают с 25 мкг левотироксина и постепенно повышают дозу до оптимальной. Контролем служит самочувствие больного, а также уровень ТТГ и концентрация тиреоидных гормонов в крови.

При отсутствии у больного глотательных движений трийодтиронин вводят через зонд в дозе 100-200 мкг через 12 ч, по 25 мкг каждые 4 ч. Существует специальный препарат для парентерального введения (левотрийодтиронин), который вводят внутривенно по 25 мкг каждые 4 ч до повышения температуры тела.

В крайних случаях, когда больной находится в очень тяжелом состоянии, а левотрийодтиронин отсутствует, для внутривенного введения допускается применение таблетированных препаратов [74]. Таблетки трийодтиронина растворяют в 0,1% растворе натрия гидрокарбоната с добавлением дистиллированной воды и 10% раствора натрия хлорида. Приготовленный для внутривенного введения раствор должен содержать 30 мкг трийодтиронина в 100 мл. Вместо трийодтиронина можно использовать тироксин, который, однако, менее активен. Одновременно проводится коррекция водно-электролитного обмена.

Часть VI

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 9

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Злокачественные опухоли щитовидной железы составляют всего 1-3% в общей структуре онкологической заболеваемости. Доля рака щитовидной железы составляет 0,5% среди всех новообразований у мужчин и 1% — у женщин [66]. В то же время, это самая распространенная опухоль органов эндокринной системы.

Показатели заболеваемости раком щитовидной железы составляют в различных странах 0,6-5,0 на 100 000 населения у мужчин и 1,2-16 — у женщин [120]. По данным Е. Krenning и соавт. [130], в США ежегодно заболевают раком щитовидной железы 50 человек на 1 млн жителей и 6 из впервые заболевших умирают. В Швейцарии показатель заболеваемости раком щитовидной железы в 1978-1981 гг. составил 1,6-5,3 на 100 000 населения у мужчин и 3,9-9,7 — у женщин [120]. По сводным данным литературы, частота рака щитовидной железы составляет 10-20 на 1 млн населения. Наиболее высока заболеваемость на Гавайских островах, в Сингапуре, Израиле, Канаде, Швеции. В СССР самый высокий показатель заболеваемости раком щитовидной железы был в Иваново-Франковской области (7,3 на 100 000) и самый низкий — в Белоруссии (0,6 на 100 000). В России в 1989 г. заболеваемость раком щитовидной железы составила у мужчин 0,96 и у женщин - 3,09 на 100 000 [32].

Все исследователи (эпидемиологи, клиницисты) единодушно утверждают, что частота рака щитовидной железы в последние два десятилетия неуклонно растет [66, 67, 92, 162]. Рост заболеваемости особенно четко прослеживается в индустриальных странах и касается преимущественно женщин, особенно в возрасте до 40 лет.

Несомненно, что заболеваемость раком щитовидной железы — величина, меняющаяся в зависимости от определенных внешних условий, прежде всего от радиационного воздействия (см. главу 2).

Чернобыльская катастрофа изменила радиационный фон на значительной территории Российской Федерации, в Белоруссии и на Украине, что привело к росту заболеваемости раком щитовидной железы в этих районах. В табл. 1 представлена заболеваемость населения РФ раком щитовидной железы с 1990 по 1994 г. [57].

Рак щитовидной железы наблюдается у женщин приблизительно в три раза чаще, чем у мужчин. По данным Санкт-Петербургского городского онкологического диспансера (СПбГОД), женщины страдают раком щитовидной железы в 4 раза чаще, чем мужчины [17]. Преимущественное поражение женщин наблюдается во всех возрастных группах, но особенно выражено у пациентов 40-49 лет. В этой возрастной группе женщин в 5 раз больше, чем мужчин. По мере старения эта разница несколько уменьшается и вновь подскакивает в самой старшей возрастной группе, что, быть может, объясняется меньшей продолжительностью жизни мужчин.

Следует отметить, что состав больных раком щитовидной железы, поступающих в специализированные клиники, не отражает истинной возрастной структуры больных с опухолями этой локализации. В этом отношении очень демонстративно сравнение распределения по возрасту больных, которые лечились в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, и больных раком щитовидной железы, которые были зарегистрированы за этот же период времени в Санкт-Петербурге. Значительна разница в численности больных в самой молодой и самой старой возрастной группах. Большое число молодых среди пациентов НИИ онкологии объясняется прежде всего наличием в институте онкопедиатрического отделения. Значительное число пожилых пациентов в СПбГОД, несомненно, связано с отбором больных в специализированный хирургический (онкологический) стационар. Именно пациентам

Таблица 1

Динамика заболеваемости населения Российской Федерации раком щитовидной железы в 1990-1994 гг.

Пол больных	Годы				
	1990	1991	1992	1993	1994
Мужчины	0,8	1,0	0,9	0,9	1,0
Женщины	2,9	3,0	3,4	3,6	4,0

старшей возрастной группы чаще отказывают в оперативном вмешательстве по ряду объективных причин (распространенность опухолевого процесса, анапластическая природа опухоли, сопутствующие заболевания).

По данным литературы, в США заболеваемость раком щитовидной железы достигает первого пика среди лиц 30-34 лет и второго пика — в 60 лет. По нашим данным, второй пик заболеваемости несколько смещен в сторону более пожилых.

Глава 10

УЗЛОВОЙ ЗОБ И РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Развитие опухоли — динамический процесс, подчиненный определенным закономерностям, которые нашли отражение в теории опухолевой прогрессии L. Foulds [11]. По мнению L. Foulds, прогрессия — это развитие опухоли путем постоянного, качественного, необратимого изменения одного или нескольких ее свойств, которыми могут быть морфологическая структура, скорость роста, функциональная активность, чувствительность к лекарственным препаратам. Такая независимая прогрессия приводит к несоответствию, диссоциации отдельных свойств опухоли. Другая особенность прогрессии — неравномерный характер ее — проявляется в том, что отдельные участки опухоли могут находиться на разных стадиях развития. Это касается прежде всего морфологического строения опухоли. В основе прогрессии — не только качественные изменения опухолевых клеток, но и процесс отбора с образованием наиболее устойчивых и приспособленных клеточных клонов. Прогрессия может быть скачкообразной, подвергаться замедлению или ускорению [11]. При этом общая направленность прогрессии не меняется, может меняться только ее темп.

Вопросы опухолевой прогрессии изучены главным образом в эксперименте. Клинические работы на эту тему единичны. Неслучайно изучение опухолевой прогрессии в клинике ограничивается лейкозом и злокачественными лимфомами, то есть процессами, позволяющими регулярно следить за динамикой морфологических изменений.

Дифференцированные карциномы щитовидной железы представляют собой уникальную «модель» эпителиальных опухолей человека, развитие которых в клиническом и морфологических аспектах можно изучать на протяжении длительного времени.

В течение многих лет в литературе прочно укоренилось мнение о том, что рак щитовидной железы развивается на фоне определенных предшествующих изменений — зоб, аденома, АТ [1, 22, 26, 64, 65]. Основой для подобного рода суждений являются преимущественно экспериментальные данные. Показано, что экспериментальные опухоли щитовидной железы в своем развитии проходят ряд определенных последовательных стадий — от диффузной гиперплазии к очаговым пролифератам и, наконец, злокачественной опухоли [89]. Дальнейшее направление прогрессии идет по пути потери опухолью клеточной дифференцировки. Существует мнение, что такого рода закономерность развития присуща и опухолям щитовидной железы у человека. Исходя из известной концепции Л. М. Шабада о предраке, И. Б. Воронецкий [22] полагает, что аденому щитовидной железы, как доброкачественную опухоль, следует саму рассматривать как выраженный диспластический процесс, последним заключительным этапом развития которого является рак. По мнению автора, в 88,7% случаев раку щитовидной железы предшествовал тот или иной фоновый процесс (аденома, тиреоидит, узловой зоб).

И. С. Агеев [1, 2], изучавший особенности опухолей щитовидной железы в эндемичном по зобу районе, нашел, что в 86,6% наблюдений раку щитовидной железы предшествовал фоновый процесс (узловой зоб, аденома, тиреоидит).

Особенно важная этиологическая роль в развитии злокачественных опухолей щитовидной железы придается одиночным узловым образованиям в железе (узловой зоб и аденома). Многие исследователи одиночным узлам в щитовидной железе отводят роль даже облигатного предрака [22].

Одним из убедительных доводов сторонников этапного развития злокачественных опухолей щитовидной железы является наличие структурных и цитологических переходных форм, которые обнаруживаются при клинико-морфологических исследованиях [22].

Если рассматривать диффузную и очаговую гиперплазию тиреоидного эпителия как стадии канцерогенеза, естественно было бы увеличение частоты рака в эндемичных по зобу районах. Действительно, по данным некоторых авторов, в эндемичных районах рак щитовидной железы наблюдается чаще, чем в районах, свободных от эндемии [1]. Однако есть и другая обоснованная точ-

ка зрения, отрицающая факт учащения рака щитовидной железы в очаге зобной эндемии [26, 54].

Такая противоречивость взглядов относительно частоты рака щитовидной железы в очаге зобной эндемии объясняется несколькими обстоятельствами. Приводимые в литературе сведения не всегда сравнимы. Одни авторы определяют частоту рака по отношению к числу всех оперированных по поводу заболеваний щитовидной железы в эндемичном районе и находят злокачественные опухоли в 4% наблюдений, другие вычисляют частоту рака только среди оперированных по поводу узловых образований в щитовидной железе и получают соответственно 25-54,2% злокачественных опухолей.

Нельзя не учитывать еще один непреложный факт— тяжесть зобной эндемии повсеместно уменьшается, а частота рака щитовидной железы неуклонно растет. Интересно отметить, что увеличение числа больных раком щитовидной железы при этом происходит не столько в эндемичных районах, сколько в развитых индустриальных странах (США, Канада, Япония). Как уже было отмечено, рост заболеваемости раком щитовидной железы в этих странах связывают с экзогенными факторами, в первую очередь с радиационным воздействием [152]. Следовательно, существуют определенные объективные данные, позволяющие объяснить рост заболеваемости раком щитовидной железы, по крайней мере в части случаев.

Далее, нельзя говорить о роли фоновых процессов в развитии рака без учета возрастных изменений щитовидной железы. Существуют многочисленные и убедительные данные, согласно которым у женщин старше 50 лет узлы в щитовидной железе выявляются в 50-90% наблюдений [15, 106, 133]. Известно также, что в щитовидной железе с возрастом растет частота аутоиммунных процессов. Следовательно, для женщин старшей возрастной группы (старше 50 лет) указанные фоновые процессы являются в значительной степени закономерными возрастными изменениями. Поэтому тенденция рассматривать все эти процессы как предрак представляется по меньшей мере спорной.

Между тем, одиночные узловые образования в щитовидной железе многими клиницистами рассматриваются как облигатный предрак. По литературным данным, частота рака среди одиночных узлов колеблется от 2,8% до 54,2%.

Понятно, что эти противоречивые сведения не могут дать представления о том, какова же реальная опасность малигнизации одиночных узловых образований щитовидной железы. Кроме того, определение клиницистами самого факта малигнизации узлового зоба (или аденомы) представляется крайне субъективным.

Существуют многочисленные клинические наблюдения, когда больные раком щитовидной железы рассказывают, что узел в щитовидной железе существовал у них длительное время (10 лет и более), и это расценивалось врачами как узловой зоб или аденома. На основании таких анамнестических данных, собственно, и делается вывод о малигнизации. Однако многолетнее существование узла в щитовидной железе не дает основания говорить о его малигнизации. Как справедливо писал М. Ф. Глазунов [24], длительность роста, исчисляющаяся даже многими годами, сама по себе еще ни в какой степени не говорит в пользу опухолевой природы процесса. Иными словами, если у больной узел в щитовидной железе, то нет оснований думать о раке только потому, что узел существует в течение 5 или даже 10 лет.

Далее, необходимо подчеркнуть, что общая заболеваемость зобом, особенно в эндемичных районах, не идет ни в какое сравнение с частотой рака щитовидной железы. Если допустить, что 30% узловых зобов подвергается малигнизации, то число больных, страдающих злокачественными опухолями щитовидной железы, должно быть неизмеримо большим, чем мы наблюдаем в действительности.

Это кажущееся противоречие, по нашему мнению, в значительной степени объясняется неправильной трактовкой некоторых клинических данных. Прежде всего, следует напомнить, что узловой нетоксический зоб (или аденома) и дифференцированный рак щитовидной железы (до определенной стадии) имеют совершенно однотипную клиническую картину. Дифференцированные карциномы щитовидной железы отличаются часто очень медленным темпом роста. Все это дает основания утверждать, что при дифференцированном раке щитовидной железы с длительным анамнезом, как правило, речь идет не о малигнизации зоба, а о медленно растущей карциноме. Поэтому правильнее говорить не о частоте малигнизации узловых зобов, а о частоте рака среди одиночных узлов в щитовидной железе. Иными словами, речь идет о том, как часто рак щито-

видной железы клинически протекает как одиночный узел в толще железы.

Одним из аргументов в пользу малигнизации узловых зобов считается ускорение роста узла на каком-то этапе его развития. Однако в большинстве случаев это признак анамнестический, достоверность которого относительна. В тех же случаях, когда наблюдающий больного врач объективно отмечает заметное увеличение узла за определенный период времени, это можно объяснить одним из проявлений опухолевой прогрессии.

Возможность развития рака щитовидной железы в неизменной до того щитовидной железе подтверждается следующими обстоятельствами.

Существует вариант дифференцированного рака щитовидной железы, первым клиническим проявлением которого являются регионарные метастазы, а первичная опухоль при этом настолько мала, что пальпаторно не определяется, иногда ее не удается прощупать даже при ревизии железы во время операции. Мы назвали этот вариант метастатическим (см. главу 13). По нашим данным, метастатический вариант наблюдался у 58% больных папиллярным раком щитовидной железы. В этих наблюдениях первичная опухоль имела небольшие, иногда микроскопические размеры, несмотря на длительный анамнез, который в среднем составил 4,7 года, а у 16% больных — даже более 10 лет.

В группе детей, оперированных нами по поводу рака щитовидной железы, ни у кого не было зобного анамнеза или же изменений в щитовидной железе, которые можно было бы расценить как фон для развития опухоли. По мнению Т. Winship [164], у детей 50% одиночных узлов в щитовидной железе оказываются злокачественными опухолями. Можно ли на основании этих данных говорить о более высокой частоте малигнизации узловых зобов в детском возрасте? Разумеется, нет. Необходимо подчеркнуть еще и тот факт, что анамнез у детей, страдающих раком щитовидной железы, обычно заметно короче, чем у взрослых.

Наконец, можно привести еще один очень веский аргумент. Рак щитовидной железы часто является случайной секционной находкой. Естественно, что в таких случаях не было никакого зобного анамнеза. Эти клинические данные представляются нам достаточно убедительными и позволяют утверждать, что развитие рака

возможно в неизмененной железе и что зоб или аденома не являются обязательным этапом канцерогенеза щитовидной железы у человека.

Как же все-таки объяснить столь высокий процент рака среди одиночных узлов щитовидной железы в отдельных исследованиях? Нам представляется, что это связано с несколькими обстоятельствами.

Прежде всего, имеет несомненное значение определенный отбор больных в специализированные онкологические учреждения. В такие стационары обычно попадают больные, у которых на основании клинических симптомов нельзя отвергнуть злокачественную природу процесса и, более того, велика вероятность злокачественной опухоли. Поэтому неудивительно, что самая большая доля рака среди одиночных узлов щитовидной железы оказалась у больных, которые лечились в специализированных отделениях опухолей головы и шеи [22, 66]. Госпитальные статистики не дают никакого представления об истинной частоте рака щитовидной железы среди одиночных узлов, а только характеризуют состав больных в отдельных клиниках. Более объективные сведения можно было бы получить, рассчитав частоту рака у всех больных, оперированных по поводу зоба в большом регионе с более или менее постоянным составом населения. Однако таких работ мы не нашли.

Другая объективная причина кроется в трудностях морфологической интерпретации новообразований щитовидной железы, которые, с одной стороны, могут быть причиной гипердиагностики, а с другой — объясняют неправильную трактовку патогенеза опухоли.

Морфологическая характеристика опухолей щитовидной железы изложена в соответствующих главах. Здесь мы ограничимся только некоторыми замечаниями. Подавляющее большинство опухолей щитовидной железы составляют высокодифференцированные карциномы (папиллярный и фолликулярный рак). Фолликулярные карциномы отличаются высокой степенью дифференцировки клеток, выраженной органотипичностью клеточных структур, отсутствием морфологических признаков атипии. Поэтому морфологическая дифференциальная диагностика между фолликулярным раком и фолликулярной аденомой очень трудна [12]. Именно в отношении опухолей фолликулярного строения до-

пускается морфологическая гипердиагностика. Об этом косвенно свидетельствует очень большой процент фолликулярных раков в отдельных исследованиях [1].

Следует отметить, что дифференцированные карциномы щитовидной железы, как правило, особенно у молодых пациентов, имеют смешанное папиллярно-фолликулярное строение с большим или меньшим фолликулярным компонентом. Такой структурный полиморфизм, по нашим данным, наблюдается у 75% дифференцированных карцином щитовидной железы. Фолликулярный компонент опухоли, без морфологических признаков атипии, может ошибочно расцениваться как аденома, из которой развилась злокачественная опухоль.

Другая особенность роста сосочкового рака щитовидной железы заключается в том, что компактная часть опухоли может быть очень мала, а по периферии ее имеется большая кистозная полость с толстой гиалинизированной капсулой. Подобная макроскопическая картина может быть ошибочно расценена как малигнизация зоба.

Отмечая значение фона для развития злокачественной опухоли щитовидной железы, большинство исследователей не оценивают один очень важный момент — топографические взаимоотношения собственно опухолевого узла и аденомы (зоба). Между тем, убедительным признаком малигнизации можно считать только наличие очага опухоли именно в ткани аденомы или узлового зоба. В этом отношении заслуживает самого серьезного внимания работа Е. П. Худяковой [86], которая проанализировала 216 наблюдений сочетания узлового зоба и рака щитовидной железы в эндемичном по зобу районе. У 205 больных (91%!) рак располагался вне доброкачественного узла и только у 19 (9%) пациентов — в узле.

По нашим данным, при метастатическом варианте рака щитовидной железы аденомы в ткани железы наблюдались в 3%, а при локальном — в 32% наблюдений. Такую разницу в частоте аденом можно объяснить только возрастным составом больных в выделенных группах: средний возраст больных с локальным вариантом 48 лет, а больных с метастатическим вариантом опухоли — 32 года. Следует подчеркнуть, что у всех без исключения этих больных аденома локализовалась вне опухолевого узла, часто даже в другой доле железы. Приведенные сведения убедительно пока-

зывают, что если рак выявлен на фоне зоба или аденомы, то это вовсе не значит, что опухоль развилась из этих образований.

Все эти наблюдения, разумеется, не отвергают возможность малигнизации зоба или аденомы щитовидной железы. Вероятно, такой путь развития опухоли возможен. Несомненно, однако, что он не является правилом. Скорее наоборот — это более редкий путь развития злокачественных опухолей щитовидной железы.

В последние годы появились многочисленные публикации об учащении выявления рака щитовидной железы в многоузловом зобе и на фоне тиреотоксикоза [64, 79].

По мнению В. О. Олышанского и соавт. [64], рак с одинаковой частотой выявляется среди множественных (в 26,7%) и одиночных (в 24,9%) узлов. При этом речь идет в основном о микроскопических, выявленных только при морфологическом исследовании очагах опухоли (скрытый рак).

В последние годы проблема скрытого рака щитовидной железы привлекает особое внимание клиницистов. Частота скрытого рака щитовидной железы составляет, по секционным данным, в США — 5,7-12%; в Японии — 28%; на Гавайях — 24%; в Польше - 9%; в Канаде — 6% [190]. По мнению Patwardhan [144], приблизительно 10 млн американцев имеют скрытые очаги рака щитовидной железы.

В связи с этим возникает очень важный вопрос: какова реальная опасность существования микроскопических очагов рака щитовидной железы?

Из серии публикаций, посвященных оккультному раку щитовидной железы, привлекают внимание работы Н. Narach и соавт. [115, 118]. Авторы произвели морфологическое исследование серийных срезов щитовидных желез, полученных при аутопсии 101 пациента, которые не страдали заболеваниями щитовидной железы. В 36 (35,6%) наблюдениях были обнаружены очаги скрытого рака. В том числе в 26 наблюдениях был обнаружен один очаг опухоли, в 10 - от 2 до 5 микроскопических очагов рака. Это самая высокая частота выявления скрытого рака щитовидной железы, опубликованная в литературе. Проведенное исследование примечательно с нескольких точек зрения. Прежде всего, авторы показали, что частота выявления скрытого рака щитовидной железы в значительной степени зависит от тщательности морфологического исследования. Выполнение серийных срезов

заметно повышает выявляемость рака. Далее, оказалось, что частота скрытого рака щитовидной железы у мужчин составила 43,3%, а у женщин — 27,1%. Известно, что рак щитовидной железы клинически диагностируется у женщин в 3-4 раза чаще, чем у мужчин. Такую разницу в частоте скрытого и проявившегося клинически рака щитовидной железы у мужчин и женщин можно объяснить, только допустив, что у мужчин чаще, чем у женщин, скрытые очаги рака не реализуются в клинически определяемую опухоль.

Если такое допущение справедливо, то можно считать, что для развития рака щитовидной железы важным промотором канцерогенеза является гормональный фактор. Эти данные свидетельствуют также о том, что темп роста дифференцированных карцином может быть очень медленным и, вероятно, необходим очень длительный срок для их клинической манифестации. Возможно, что этот срок очень большой, больше, чем срок жизни индивидуума, и, следовательно, часть этих опухолей так и не реализуется в клинически определяемую карциному.

Примечательно, что с возрастом частота скрытого рака щитовидной железы не увеличивается [90, 164]. Вероятно, часть скрытых, микроскопических карцином, которые могут быть выявлены при морфологическом исследовании щитовидной железы, удаленной по поводу зоба или в связи с тиреотоксикозом, не представляют опасности для пациента.

Вопрос о возможности малигнизации узловых зобов интересен с теоретических позиций, но имеет не меньшее практическое значение. Дело в том, что концепция Л. М. Шабада о предраке нашла многочисленных сторонников среди клиницистов, занимающихся проблемами опухолей щитовидной железы, и именно среди них оказалась наиболее живучей. Так, по мнению М. П. Павловского и соавт. [65], нет достаточных оснований считать, что рак щитовидной железы, по крайней мере в эндемичном районе, может развиваться в здоровом, нормальном во всех отношениях органе. Определенные формы зоба (особенно узловой и рецидивный) закономерно играют роль фоновых процессов в развитии рака щитовидной железы. Отсюда делается вывод, что возможно раннее хирургическое лечение узловых образований щитовидной железы является профилактикой рака.

Наметившаяся в последние годы тенденция к обязательному удалению всех узловых образований щитовидной железы,

особенно одиночных узлов, — явление неоднозначное. Необходимо четко представлять, что речь идет о многочисленной группе больных, преимущественно молодого или, по крайней мере, трудоспособного возраста. Есть основания полагать, что число таких больных будет прогрессивно расти. Причиной этого является, прежде всего, повышение радиационного фона на значительной территории страны и улучшение диагностики. Поэтому продуманная, аргументированная тактика по отношению к этой группе больных сегодня особенно важна. Это объясняется следующими обстоятельствами.

Оперативное вмешательство на таком важном эндокринном органе, как щитовидная железа, небезразлично для больного. Дело в том, что минимальный объем операции при одностороннем поражении железы должен заключаться в гемитиреоидэктомии (удаление доли). В результате ревизии другой доли может возникнуть необходимость расширить объем операции, что, несомненно, приведет к нарушению функции щитовидной железы. Нужно отчетливо представлять, что мы далеко не всегда можем обеспечить надлежащий регулярный контроль за состоянием функции щитовидной железы после операции. Большинство поликлиник даже в больших городах не имеет возможности регулярно контролировать уровень тиреоидных гормонов и тиреотропина в крови. Кроме того, возникающие после операции гормональные нарушения не всегда удается компенсировать (см. главу 19). Последствия подобных нарушений тиреоидного гомеостата для человека, особенно оперированного в молодом возрасте, трудно предсказать. Это обстоятельство приобретает особое значение, если учесть, что подавляющее большинство больных, страдающих узловым зобом, — женщины, а нарушения тиреоидной функции играют важную патогенетическую роль в развитии рака молочной железы [10]. Наконец, существует опасность послеоперационных осложнений, которые могут стать причиной инвалидности. Речь идет, прежде всего, о гипопаратиреозе и параличе возвратных нервов.

Активная хирургическая тактика по отношению к одиночным узловым образованиям щитовидной железы была совершенно оправданна на определенном этапе, когда морфологическое исследование было единственным достоверным методом верификации природы процесса. Современные диагностичес-

кие возможности позволяют в подавляющем большинстве случаев уточнить характер процесса до операции. В связи с этим в настоящее время возможно и необходимо разумное ограничение показаний к хирургическому вмешательству по поводу зоба. Принципиально тактическая установка должна быть направлена на максимальное использование всех возможностей для дооперационной морфологической диагностики заболевания и необходимость веской аргументации показаний для оперативного вмешательства. Разумеется, всегда будут ситуации, когда до операции невозможно достоверно отвергнуть опухолевый характер поражения щитовидной железы и операция будет последним диагностическим мероприятием. Несомненно, однако, что удаление зоба нельзя рассматривать как профилактику рака щитовидной железы. В связи с этим очень демонстративно следующее наблюдение.

Больная Т., 48 лет, обратилась к врачу по поводу узла в щитовидной железе. Поставлен диагноз: узловой нетоксический зоб. 18.11.68 г. — операция. При ревизии щитовидной железы обнаружен узел 3х2,5 см в левой доле и множественные мелкие (до 0,5 см) узлы в правой доле. Произведена субтотальная резекция левой доли с оставлением пластинки ткани железы у трахеи, резекция перешейки и нижней половины правой доли с узлами. Гистологическое исследование: узловой зоб.

Через 21 год после операции (в сентябре 1989 г.) больная сама прощупала узел на шее справа. При обследовании обнаружена карцинома, исходящая из правой доли щитовидной железы. 12.10.89г. — операция. Произведено удаление оставшейся правой доли щитовидной железы, в верхнем полюсе которой определялась опухоль размерами 2х1,5 см, растущая с большой кистой по периферии опухолевого узла. Опухоль подрастала к мышцам гортани и стенке пищевода. Гистологическое исследование: папиллярный рак щитовидной железы.

При анализе этого наблюдения возникает несколько вопросов. Прежде всего, можно ли найти патогенетическую связь между предшествующим заболеванием (узловой нетоксический зоб) и раком щитовидной железы? Если допустить, что такая связь существует, то возникает другой вопрос: что имело значение для развития злокачественной опухоли — оставшаяся после первой операции очаговая гиперплазия тиреоидного эпителия или гормональные рас-

стройства после обширной резекции щитовидной железы? На протяжении всего времени после операции больная не наблюдалась эндокринологом и тиреоидные гормоны не получала.

Обсуждая особенности развития дифференцированных карцином щитовидной железы, необходимо остановиться на вопросе о возможности их трансформации в анапластические опухоли. Ряд исследователей считают, что трансформация возможна [26, 99, 67]. Существует мнение, что формирование анапластической опухоли является закономерным заключительным этапом канцерогенеза щитовидной железы [13]. По мнению К. Cohn и со-авт. [109], опасность развития анапластического рака на фоне дифференцированной карциномы не велика (менее 1%).

В качестве основного доказательства возможности трансформации дифференцированных карцином щитовидной железы в анаплазированные опухоли обычно приводят случаи смешанных форм, в которых наряду с дифференцированными имеются анаплазированные элементы. По мнению G. Crile (1959), подобная трансформация возможна под влиянием лучевого воздействия. Поэтому он активно возражал против применения лучевой терапии при дифференцированных карциномах щитовидной железы. Следует напомнить, что в наблюдении, которое приводит А. И. Гнатышак [26], длительно существующая дифференцированная карцинома щитовидной железы превратилась в недифференцированный рак у больной, которая подверглась повторным (10 раз) оперативным вмешательствам и многократным курсам лучевой терапии.

Вопрос об эволюции дифференцированных карцином щитовидной железы не только интересен с теоретических позиций, но и имеет большое практическое значение. Если трансформация дифференцированной карциномы в анаплазированную опухоль неизбежна, то в любом случае длительно существующего дифференцированного рака щитовидной железы можно ожидать развития очагов анаплазии. Опасность подобной трансформации является убедительным основанием для принципиального отказа от сберегательных операций во всех случаях рака щитовидной железы.

Больные, страдающие дифференцированным раком щитовидной железы, нередко подвергаются повторным, иногда многократным оперативным вмешательствам по поводу рецидива или метастазов опухоли, что дает уникальную возможность проследить

за динамикой морфологических изменений. Мы провели клинико-морфоюгический анализ НО наблюдений подобных повторных оперативных вмешательств, произведенных с интервалом от 2 до 15 лет. У 74 из ПО больных были пересмотрены микропрепараты удаленной опухоли после каждой операции. Ни в одном из этих наблюдений не было обнаружено морфологических признаков анаплазии опухоли. У 36 больных, оперированных по поводу рецидива опухоли, гистологические препараты после ранее произведенных оперативных вмешательств получить не удалось, однако высокая степень дифференцировки опухолей, удаленных в связи с рецидивом заболевания, свидетельствовала об отсутствии морфологической трансформации. Наибольший интерес представляет группа больных (15 человек), у которых интервал между операциями составил от 8 до 15 лет. При анализе этих наблюдений обращают на себя внимание несколько моментов. Прежде всего, медленный темп роста опухоли. Так, у 6 больных при первом вмешательстве были удалены только регионарные метастазы, которые расценивались как аберрантная струма. Первичная опухоль была удалена соответственно через 8, 10, 12, 13, 14 и 15 лет после первой операции. Несмотря на такой срок от начала заболевания, первичная опухоль к моменту второй операции была относительно небольших размеров. У всех больных выполнена радикальная операция.

Заслуживает внимания и то обстоятельство, что на протяжении такого длительного отрезка времени первичная опухоль и метастазы (регионарные и гематогенные — в легкое) сохранили высокую степень дифференцировки. Таким образом, мы имеем клинический пример независимой прогрессии, когда одним из диссоциирующих признаков является морфологическая структура опухоли. В приведенных примерах нет никаких оснований говорить об анаплазии опухоли в процессе прогрессии.

Примером такого развития дифференцированной карциномы щитовидной железы является следующее наблюдение.

Больная Л., 30 лет, обратилась в НИИ онкологии в октябре 1965 г., с жалобами на наличие опухоли на шее слева. Больна с 1954 г. (с 11-летнего возраста), когда впервые заметила узлы на шее. До 1959 г. лечилась с диагнозом туберкулезный лимфаденит. В конце 1964 г. на фоне беременности отмечен быстрый рост опухоли. 1.08.65 г. — нормальные роды. При поступлении на шее слева

определялась плотная бугристая опухоль размерами 10x11 см. Кожа над узлом гиперемирована, сосуды инъецированы, определяются участки флюктуации. По ходу сосудистого пучка шеи слева увеличенные до 2 см плотные узлы. Щитовидная железа не увеличена. Отчетливо прощупать левую долю из-за имеющейся опухоли не представляется возможным.

11.11.65 г. — операция: удаление левой доли щитовидной железы и редуцированная операция Крайла слева (грудиноключично-сосцевидная мышца частично сохранена). Гистологическое заключение: папиллярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлы (рис. 10 а, б, в, г).

В январе 1966 г. иссечен узел диаметром 1 см кнаружи от послеоперационного рубца. Гистологическое исследование: разрастания папиллярного рака. В ноябре 1966 г. заметила узлы на шее слева, кнаружи от послеоперационного рубца, на уровне сосцевидного отростка. До сентября 1977 г. больная к врачу не обращалась. 1.09.77 г. произведено иссечение метастатических узлов на уровне сосцевидного отростка слева. Гистологическое заключение: метастазы папиллярного рака.

В 1978 г. появился узел в надключичной области слева, который стал быстро увеличиваться с осени 1978 г. Госпитализирована в сентябре 1978 г. В надключичной области слева определялся опухолевый узел 12x14 см. Кожа над узлом гиперемирована, синюшно-багрового цвета. 1.02.79 г. — операция: иссечение опухоли. Образовавшийся дефект 16x15 см закрыт кожным лоскутом, мобилизованным на передней грудной стенке. Гистологическое заключение: папиллярный рак щитовидной железы, подрастающий к коже (рис. 10 д, е). Больная умерла в 1981 г. от генерализации процесса, аутопсии не было.

Это наблюдение примечательно с нескольких точек зрения. Прослежена судьба больной раком щитовидной железы на протяжении 16 лет. В течение этого времени прогрессия опухоли носила неравномерный характер: периоды медленного роста сменялись быстрым темпом роста. Несмотря на отчетливые клинические явления прогрессирования процесса, морфологическая структура опухоли на протяжении 15 лет сохраняется без признаков анаплазии. Таким образом, имеется отчетливая диссоциация между клиническим течением и морфологическим строением опухоли. Примечательно, что процесс носит стойкий односторонний характер. Несмотря на рецидивы заболевания, оставшаяся правая доля щитовидной железы остается непораженной. Распро-



Рис. 10. Дифференцированная карцинома.

а, б — больная Л. 30 лет (1965 г.), рак щитовидной железы с метастазами в лимфатические узлы шеи слева; в — папиллярный рак, окраска гематоксилином-эозином. $\times 72$; г — та же больная (1979 г.), регионарный рецидив.



Рис. 10. Окончание.

д — через 12 дней после операции; е — папиллярный рак, прорастающий кожу, окраска гематоксилином-эозином. $\times 15$.

странение опухоли носило длительное время только лимфогенный характер. Гематогенные метастазы в легкие появились только в 1980 г. (спустя 26 лет от начала заболевания и 15 лет после первой операции).

Среди дифференцированных карцином щитовидной железы мы наблюдали опухоли с отчетливыми признаками анаплазии (7 наблюдений). В этих опухолях были участки полиморфного характера с многочисленными митозами и ядерным полиморфизмом. В опухолях этого типа можно предположить трансформацию дифференцированной карциномы в анаплазированную. Однако очень короткий анамнез (менее года до операции) делает такое предположение маловероятным. Вероятно, правильнее рассматривать такие папиллярные полиморфные раки как результат неравномерной опухолевой прогрессии, когда отдельные участки находятся на разной стадии дифференцировки.

Следует заметить, что несмотря на отчетливый рост заболеваемости раком щитовидной железы, нет сколько-нибудь заметного

увеличения частоты анапластических карцином. В США за последние годы число больных анапластическим раком щитовидной железы даже уменьшилось [156]. Эти данные также косвенно свидетельствуют против трансформации высокодифференцированных опухолей в низкодифференцированные.

Приведенные наблюдения не дают основания отвергнуть возможность трансформации дифференцированных карцином в анапластические опухоли, но достаточно убедительно показывают, что такой процесс не является обязательным, закономерным этапом развития дифференцированного рака щитовидной железы. Во всяком случае, несомненно, что на протяжении длительного времени эти карциномы щитовидной железы сохраняют высокую степень дифференцировки.

Глава 11

РАДИОИНДУЦИРОВАННЫЕ ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эпителий щитовидной железы отличается высокой радиочувствительностью. Впервые на это обратили внимание клиницисты. Дело в том, что в начале XX века в США стали широко применять рентгенотерапию для лечения гипертрофии небных миндалин и аденоидов у детей (так называемого тимико-лимфатического состояния). В 30-40-е годы приблизительно 1% американских детей подвергался такому облучению. Через 20-25 лет частота рака щитовидной железы в США возросла в 15 раз. В. Duffi, P. Fitzgerald (1950) впервые отметили связь рака щитовидной железы у детей с предшествующим обучением головы и шеи. Th. Winship, R. Rosvoll [164] собрали в мировой литературе 562 случая рака щитовидной железы у детей. Оказалось, что 80% этих детей в прошлом получали лучевую терапию. Среди жителей Японии, которые подвергались облучению при взрыве атомной бомбы, рак щитовидной железы наблюдался в 10 раз чаще, чем среди остального населения страны.

Представлены многочисленные экспериментальные данные, свидетельствующие о канцерогенном эффекте лучевого воздействия на щитовидную железу.

В настоящее время проблема радиационного канцерогенеза становится одной из самых актуальных. Растет антропогенное загрязнение внешней среды, в том числе и радионуклидами. Увеличивается число людей, которые подвергаются облучению области головы и шеи. На первое место следует поставить медицинские процедуры. По мнению Д. Г. Заридзе [32], облучение за счет медицинских процедур обуславливает наибольшие нагрузки на население. Огромное количество больных подвергается диагностическим процедурам, связанным с лучевой нагрузкой (все виды рентгеновского обследования, радионуклидные исследования), необходимость которых не всегда оправдана. Растет число боль-

ных, которые подвергались лучевой терапии по поводу рака молочной железы, злокачественных лимфом, опухолей ЛОР-органов. У всех этих пациентов в зону облучения входила область шеи. Наконец, нельзя забывать о трагедии Чернобыля, в которую было вовлечено огромное число людей и которая изменила радиационный фон на значительной территории. Все эти обстоятельства определяют повышенный интерес к радиационному канцерогенезу вообще и щитовидной железы в частности.

Развитие опухоли щитовидной железы может быть результатом внешнего облучения или следствием инкорпорации радионуклидов, прежде всего йода, обладающих высокой тиреотропностью. Оба вида излучения обладают практически одинаковой канцерогенной активностью при воздействии близких доз (от 0,8 до 1,06 Гр) [60, 61].

По мнению большинства исследователей, канцерогенным эффектом обладают небольшие дозы облучения — от 0,5 до 12-15 Гр, в то время как большие дозы ведут преимущественно к функциональным расстройствам, тиреоидиту и последующей гипофункции железы [45, 61, 132]. Минимальный уровень дозы, обусловившей развитие рака щитовидной железы взрослых лиц, облученных в Хиросиме и Нагасаки, составил 0,5 Гр. Однако известно, что диапазон канцерогенной дозы у облученных в детстве (область головы, шеи, груди) варьировал от 0,0065 до 12,5 Гр. Уточнить порог канцерогенного эффекта в области малых доз не представляется возможным. По мнению М. М. Виленчик [21], даже если такой порог существует, он может быть различен у отдельных групп людей. Именно при малых дозах облучения возрастают индивидуальные различия в радиочувствительности. Можно себе представить, что определенные соматические заболевания или изменения гормонального статуса могут изменить радиочувствительность. Такого рода индивидуальная радиочувствительность может быть одним из объяснений, почему среди облученных по поводу рака молочной железы или злокачественных лимфом рак щитовидной железы наблюдается сравнительно редко. Другое объяснение такого положения может быть следующим. Радиоиндуцированные карциномы щитовидной железы — это высокодифференцированные, преимущественно сосочковые опухоли, которые растут медленно, в течение жизни пациента они нередко не успевают развиваться до клинически определяемой стадии.

В пользу такой точки зрения свидетельствует значительное число (5,7%) скрытых раков щитовидной железы (определяемых только на аутопсии) среди облученных в Хиросиме и Нагасаки.

В последние годы появились сведения о том, что лечебные дозы облучения (40-50 Гр) также обладают канцерогенным эффектом в отношении эпителия щитовидной железы [113].

Радиоиндуцированные опухоли чаще развиваются у женщин и в этом отношении не отличаются от спонтанных новообразований щитовидной железы. Радиочувствительность щитовидной железы заметно меняется с возрастом: она высока у молодых и особенно у детей до 10 лет. У женщин, которые подвергались атомной бомбардировке в возрасте 15-29 лет, рак щитовидной железы наблюдается в 5 раз чаще, чем у мужчин.

Нуклиды йода (^{31}I , ^{135}I , ^{125}I и ^{129}I) приобретают особое значение в канцерогенезе щитовидной железы по двум причинам. Во-первых, при делении урана они образуются в очень больших количествах и отличаются высокой миграцией в биосфере. Во-вторых, они отличаются выраженной тиреотропностью, благодаря которой при поступлении в организм даже небольших доз нуклида в щитовидной железе формируются высокие поглощенные дозы. Щитовидная железа накапливает 30% введенного в организм радиоактивного йода. У детей вследствие того, что щитовидная железа невелика, а функциональная активность ее повышена, суммарная доза, накапливаемая железой, оказывается в 2-10 раз выше, чем у взрослых. Поглощение йода повышено и у беременных, особенно во второй половине беременности. Это особенно важно потому, что плацента не является барьером для радиоактивного йода и препарат поступает в плод. При этом в щитовидной железе плода накапливается до 60% нуклида, поступившего в него. Поглощенные дозы в железе эмбриона значительно выше, чем у матери. Все эти данные убедительно свидетельствуют о крайней опасности нуклидов йода для беременных женщин и детей даже в небольших количествах.

Естественно, что попадание радионуклидов йода в организм человека при катастрофах на АЭС или вследствие взрыва ядерных бомб представляет собой экзвизитную ситуацию, но их необходимо анализировать как горький опыт нашей цивилизации. Эти трагические ситуации позволили многое понять и многое узнать относительно лучевого канцерогенеза. Однако в практическом от-

ношении огромное значение имеет изучение последствий применения радионуклидов йода в медицинских целях (для диагностики функционального состояния щитовидной железы, лечения тиреотоксикоза). Объем этих процедур сегодня очень велик. Так, по сведениям Н. Г. Яковлевой [91], только в 1981 г. в нашей стране было произведено 1,5 млн радиодиагностических процедур.

Необходимо отметить, что при изучении отдаленных результатов лечения радиоактивным йодом гиперфункции щитовидной железы не удалось доказать явного канцерогенного эффекта, хотя отдельные клинические наблюдения показывают, что опасность развития опухоли в таких случаях существует. Наиболее частым осложнением после такого лечения, так же как и после наружного облучения, является гипофункция щитовидной железы, которая сама по себе может играть определенную роль в канцерогенезе [110]. Очень сложным является вопрос о возможности канцерогенного эффекта диагностических доз йода. Мнения по этому поводу противоречивы.

L. Holm и соавт. [122] провели ретроспективное обследование 38 653 больных, которые в прошлом (20 лет назад и более) с диагностической целью получали радиоактивный йод. Выявили 50 больных раком щитовидной железы. Опухоль развивалась в среднем через 11 лет и не менее чем через 5 лет после обследования с йодом. Авторы не получили достоверных доказательств того, что диагностические дозы ^{131}I явились причиной развития рака в этих наблюдениях, и пришли к выводу, что канцерогенный риск небольших диагностических доз ^{131}I в 4 раза меньше, чем опасность наружного облучения.

Даже если нет убедительных доказательств непосредственного канцерогенного воздействия небольших доз ^{131}I , препарат этот является биологически активным и обладает выраженным цитогенетическим действием. Так, показано, что диагностические дозы радиоактивного йода приводят к повышению числа хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови и изменению их структуры. Эти изменения не исчезают даже через 90 дней после радионуклидного исследования [91].

Приведенные данные позволяют утверждать, что повторные радионуклидные исследования с использованием ^{131}I не безразличны для пациента. Необходимость таких повторных исследований должна быть веско аргументирована.

Латентный период развития радиоиндуцированных карцином щитовидной железы достаточно велик, диапазон его — от 4 до 38 лет [60]. Величина латентного периода в значительной степени зависит от возраста пациента и дозы облучения. Чем моложе пациент, тем раньше возможно развитие опухоли.

Мы наблюдали 28 больных, страдавших опухолями щитовидной железы, возникновение которых можно было связать с предшествующим облучением области головы и шеи. Все они были оперированы, и диагноз подтвержден морфологическим исследованием. Среди этих больных было 18 женщин и 10 мужчин в возрасте от 12 до 82 лет. К моменту облучения 18 пациентов были моложе 30 лет и только 10 — старше 30. У 7 пациентов облучение было проведено в детстве (от 1 года до 11 лет). У 24 больных облучение области головы и шеи было связано с различными заболеваниями (табл. 2).

Необходимость лучевой терапии у 11 больных была вызвана наличием злокачественных опухолей, а у 6 пациентов облучение проводилось по поводу неопухолевых заболеваний. У 2 пациентов облучение области шеи было связано с выполнением диагностических процедур. У девочки 10 лет дважды было выполнено зондирование полостей сердца в связи с его врожденным пороком. Повторное обследование было вызвано тем, что первое ока-

Таблица 2 Характер заболевания, по поводу которого проводилась лучевая терапия области головы и шеи

Заболевание	Число больных		Итого
	женщин	мужчин	
Рак молочной железы	4	-	4
Злокачественные лимфомы	4	-	4
Опухоли кожи	2	3	5
Опухоли ЛОР-органов	2	-	2
Нейробластомы шеи	-	3	3
Неопухолевые заболевания (лимфадениты области шеи, тиреотоксикоз, стригущий лишай, келлоидные рубцы)	5	1	6
Всего	17	7	24

залось неинформативным. Другому пациенту дважды с интервалом в год выполнялась ангиография сонной артерии по поводу ее тромбоза. Еще у 2 больных облучение области шеи было связано с профессиональной вредностью.

Только у 2 пациентов от момента облучения области шеи до выявления опухоли щитовидной железы прошло 5 лет и менее. У большинства пациентов латентный период был более 10 лет, а у 7 — даже более 20 лет. Доза облучения на щитовидную железу известна у 10 пациентов: 3 получили до 30 Гр, еще 3 — от 40 до 50 Гр и 4 больных — более 50 Гр. Все больные были оперированы. При морфологическом исследовании у 5 пациентов диагностирована аденома, а у 23 — злокачественные опухоли, которые распределялись следующим образом: папиллярный рак — 13; фолликулярный рак — 6; солидный рак — 2; злокачественная лимфома — 2. Таким образом, у подавляющего большинства больных (у 19 из 23) были высокодифференцированные карциномы. Следует особо отметить, что радиоиндуцированные карциномы вообще оказываются более зрелыми, чем спонтанные опухоли щитовидной железы. Высокая степень дифференцировки — характерная особенность радиоиндуцированных карцином щитовидной железы, которые имеют сосочковое строение в 90% наблюдений и представлены фолликулярным раком в 10% наблюдений [132]. Эти опухоли отличаются благоприятным прогнозом.

Характерным примером радиоиндуцированной карциномы щитовидной железы может быть следующее наблюдение.

Оля П., 6 лет, поступила в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова в январе 1976 г. с жалобами на увеличение лимфоузлов в надключичной области справа. Поставлен диагноз: лимфогранулематоз (нодулярный склероз). Девочка получила 6 курсов полихимиотерапии по схеме СОРР и МОРР и лучевую терапию по радикальной программе, включающей облучение обеих шейно-надключичных областей, средостения и парааортальных лимфоузлов.

Очаговая доза на шейно-надключичные зоны составила 50 Гр. Программа лучевой терапии закончена в январе 1978 г. Очаговая доза на щитовидную железу составила 50 Гр. В июле 1982 г. после охлаждения заметила увеличенные узлы на шее справа. При очередном осмотре в НИИ онкологии в декабре 1982 г. обнаружены плотные узлы на боковой поверхности шеи справа (верхние и нижние яремные), плотный узел в латеральном отделе правой доли щитовидной железы. Эти изменения можно было расценить как

рецидив основного заболевания с вовлечением щитовидной железы. Однако стойкая ремиссия в течение 6 лет и характер узлов на шее заставили усомниться в таком диагнозе и думать о возможности другой опухоли (рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлы шеи). Пункционная биопсия узла на шее подтвердила диагноз рака щитовидной железы.

8.02.83 г. была выполнена операция: экстирпация щитовидной железы, фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи справа, удаление паратрахеальных узлов с обеих сторон. Гистологическое исследование: папиллярный рак щитовидной железы с множественными метастазами в лимфоузлы шеи и паратрахеальные узлы. В январе 1985 г. девочке произведена повторная операция: фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи слева по поводу метастазов сосочкового рака. Послеоперационное течение без осложнений. Получала заместительную терапию тироксином. Развивалась хорошо. Окончила среднюю школу и медицинское училище.

Таким образом, облучение щитовидной железы является мощным канцерогенным фактором. Как было указано ранее, число лиц, которые подвергаются лучевому воздействию на область головы и шеи, неуклонно растет. Из этого следует сделать выводы, чрезвычайно важные с практической точки зрения.

При обследовании больного с патологическим процессом в щитовидной железе необходимо выяснять, не было ли в прошлом облучения в области головы и шеи. Лица, которые подвергались лучевому воздействию на область головы и шеи, несомненно, являются группой риска в отношении рака щитовидной железы. К этой группе риска следует отнести больных раком молочной железы, злокачественными лимфомами, опухолями ЛОР-органов, то есть больных злокачественными опухолями, составной частью комбинированного лечения которых была лучевая терапия, включающая в зону облучения область шеи или головы. Они требуют диспансерного наблюдения и контроля за состоянием функции щитовидной железы. Подобное диспансерное наблюдение особенно важно для молодых пациентов, которые подвергались лечению по поводу злокачественной лимфомы. Радикальная программа лучевой терапии таких больных включает облучение обеих надключичных областей. В зону облучения попадает значительная часть щитовидной железы (экранируется только центральная часть железы — область перешейки). L. Constine и соавт. [НО] обследовали 119 детей в возрасте от 4 до 16 лет в различ-

ные сроки после радикальной лучевой терапии по поводу лимфогранулематоза. СОД на щитовидную железу составила 26 Гр. Через 5 лет после окончания лечения у 89% больных определялся высокий уровень ТТГ в сыворотке. Авторы считают, что у 6-7% этих детей можно ждать развития рака щитовидной железы.

К группе риска следует отнести и лиц, проживающих или проживавших на территориях, загрязненных после аварии на Чернобыльской АЭС.

Сделаны попытки снизить канцерогенный эффект облучения назначением тиреоидных гормонов. Подобная гормональная защита представляется целесообразной при проведении лучевой терапии по поводу лимфом, а также у лиц, которые подверглись лучевой терапии на область шеи по другому поводу. Мнения о результатах гормонотерапии в такой ситуации противоречивы.

Глава 12

КЛАССИФИКАЦИЯ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО СТАДИЯМ

Объективная оценка степени распространения злокачественной опухоли любой локализации имеет важное значение, так как именно этот фактор определяет выбор лечебных мероприятий, объем оперативного вмешательства и существенным образом влияет на прогноз.

В нашей стране наибольшее распространение получило распределение злокачественных опухолей по 4 стадиям, каждая из которых характеризуется степенью распространения первичной опухоли, наличием регионарных и отдаленных метастазов.

Распределение рака щитовидной железы по клиническим признакам (стадиям)

I стадия — одиночная опухоль в щитовидной железе без деформации и прорастания капсулы железы и без ограничения смещаемости, при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов.

II стадия: а — одиночная или множественные опухоли в щитовидной железе, вызывающие ее деформацию, но без прорастания капсулы железы и без ограничения смещаемости, при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов;

б — одиночная или множественные опухоли в щитовидной железе, вызывающие или не вызывающие ее деформацию, без прорастания капсулы железы и без ограничения смещаемости, но при наличии смещаемых регионарных метастазов на пораженной стороне шеи и при отсутствии отдаленных метастазов.

III стадия: а — опухоль распространена за пределы капсулы щитовидной железы и связана с окружающими тканями или сдавливает соседние органы (парез возвратного нерва, сдавление трахеи, пищевода и пр.) при ограниченной смещаемости железы, но при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов;

б — опухоль щитовидной железы I, II и III а стадий, но при наличии двусторонних смещаемых метастазов на шее, или метастазов на шее на стороне, противоположной поражению щитовидной железы, или одно- или двусторонних метастазов на шее, ограниченно смещаемых, но при отсутствии отдаленных метастазов.

IV стадия — опухоль прорастает в окружающие структуры и органы, щитовидная железа не смещается; либо наличие несмещаемых метастазов в лимфатических узлах на шее, либо отдаленные метастазы.

Специальным комитетом Международного противоракового союза и Американским противораковым союзом разработана классификация злокачественных опухолей по системе TNM. В 1966 г. Комитет предложил для клинических целей первый вариант классификации по системе TNM опухолей щитовидной железы. Этот вариант многократно дополнялся и исправлялся на протяжении многих лет. Итогом большой многолетней работы Комитета явилась принятая в 2003 г. «Классификация злокачественных опухолей», которая применительно к новообразованиям щитовидной железы заключается в следующем.

T — первичная опухоль.

T_x — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T₀ — первичная опухоль не определяется.

T1 — опухоль до 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T2 — опухоль до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T₃ — опухоль более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы.

T₄ — опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы или любая опухоль с минимальным распространением за пределы капсулы (в m. sternothyroideus или мягкие ткани около щитовидной железы).

T4a — опухоль прорастает капсулу щитовидной железы и распространяется на любую из следующих структур: подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный нерв.

T4b — опухоль распространяется на предпозвоночную фасцию, сосуды средостения или оболочку сонной артерии.

T4a* — только недифференцированная (анапластическая карцинома) опухоль (любого размера), ограниченная щитовидной железой* *.

T4b* — только недифференцированная (анапластическая карцинома) опухоль (любого размера), распространяется за пределы капсулы щитовидной железы***.

Примечание. Многофокусные опухоли любого гистологического строения обозначаются (т) (классификация по наибольшему узлу), например, T2 (т).

*Все недифференцированные (анапластические) карциномы классифицируются T4.

**Недифференцированная (анапластическая) опухоль, ограниченная щитовидной железой, считается резектабельной.

**Недифференцированная (анапластическая) опухоль, прорастающая капсулу, считается нерезектабельной.

Регионарные лимфатические узлы

N_x — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N₀ — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N₁ — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

N_{1a} — метастазы в лимфатических узлах У1 уровня (претрахеальные и паратрахеальные), включая окологортанные и лимфатические узлы Delphian/a.

N_{1b} — поражены метастазами другие шейные лимфатические узлы на одной стороне, или с обеих сторон, или на противоположной стороне, верхние передние медиастинальные.

M — отдаленные метастазы.

M_x — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M₀ — нет признаков отдаленных метастазов.

M₁ — имеются отдаленные метастазы.

Категория M в зависимости от локализации метастазов может быть дополнена следующими символами:

легкие — PUL; кости — OSS; печень — HEP; головной мозг — BRA; кожа - SKI.

Патологоанатомическая классификация pTNM

Патологоанатомическая (постхирургическая, патогистологическая) классификация, обозначаемая pTNM, основана на данных, полученных до начала лечения, но дополненных или измененных

на основании сведений, полученных при хирургическом вмешательстве или при исследовании операционного материала.

Патологическая оценка первичной опухоли (pT) делает необходимым выполнение биопсии и/или резекции первичной опухоли для оценки высшей градации pT.

Для патологической оценки состояния регионарных лимфатических узлов (pN) необходимо их адекватное удаление, что позволяет определить наличие или отсутствие в них метастазов.

Для патологической оценки отдаленных метастазов необходимо их микроскопическое исследование.

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям.

pNO В материале, полученном при частичной шейной лимфодиссекции, должно находиться не менее 6 лимфатических узлов для гистологического исследования. Если лимфатические узлы негативны, а число их менее 6, классифицируются pNO.

Гистологические типы

Существуют четыре наиболее распространенных гистопатологических типа:

Папиллярная карцинома (включая с фолликулярными фокусами).

Фолликулярная карцинома (включая так называемую Гюртл-клеточную) карциному.

Медуллярная карцинома.

Недифференцированная (анapластическая) карцинома.

После определения T, N, M и/или pT, pN, pM категорий может быть выполнена группировка по стадиям.

Установленная степень распространения опухолевого процесса по системе TNM или по стадиям должна оставаться в медицинской документации без изменений.

Представленная классификация имеет существенные преимущества перед принятой в нашей стране классификацией опухолей щитовидной железы по клиническим стадиям. Классификация Международного противоракового союза позволяет, прежде всего, учитывать значительно большее число комбинаций символов, характеризующих первичную опухоль и состояние регионарных лимфатических узлов. Очень ценной является патологическая классификация, позволяющая получить точные данные для прогноза и оценки отдаленных результатов, которые можно учи-

тывать только в зависимости от морфологической структуры опухоли. Применительно к дифференцированным карциномам щитовидной железы (папиллярный и фолликулярный рак) принципиально важным является наличие символа T_0 , позволяющего учитывать особенности биологического поведения сосочковых карцином (см. главу 15).

Главное же достоинство этой классификации заключается в том, что она позволяет унифицировать оценку степени распространения опухоли и тем самым облегчает обобщение и оценку клинического опыта в международном масштабе. Поэтому всякие попытки улучшить или дополнить принятую классификацию недопустимы, даже если они содержат определенное рациональное зерно, как в предложении Л. Н. Камарди-на при многофокусном росте отмечать размеры каждой опухоли соответствующей цифрой перед символом Т. Любые изменения этой классификации лишают ее основного преимущества — унифицированного подхода к оценке степени распространения опухоли.

Внедрение классификации опухолей щитовидной железы, принятой Комитетом Международного противоракового союза, в практическую работу всех лечебных учреждений совершенно необходимо.

Группировка по стадиям

Папиллярный, фолликулярный рак

До 45 лет

Стадия I Любая Т Любая N MO

Стадия II Любая Т Любая N M1

Папиллярный, фолликулярный и медуллярный рак

45 лет и старше

Стадия I	T1	N0	MO
Стадия II	T2	N0	MO
Стадия III	T3 T1.T2, T3	N0 N1a	MO MO
Стадия IVA	T1.T2, T3 T4a	N1b N0, N1	MO MO
Стадия IVB	T4b	Любая N	MO
Стадия IVC	Любая Т	Любая N	M1

Недифференцированный (анapластический) рак

(все случаи стадии IV) Стадия IVA

T4a любая N MO Стадия IVB T4b

любая N MO Стадия IVС Любая T

Любая N M1

Глава 13

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак, как легко убедиться на макро- и микроскопических препаратах, а также в клинике, не представляет собой чего-то единого — ни по структуре, ни по биологическим признакам, ни по клинической значимости.

П. А. Герцен, 1934

Едва ли найдется еще какой-либо орган, который при сравнительной несложности и однообразии структуры давал бы такое богатство форм и типов новообразовательного роста, как щитовидная железа.

С. А. Холдин, 1938

Эпителиальные злокачественные опухоли щитовидной железы представляют собой чрезвычайно неоднородную группу. Эта неоднородность в значительной степени объясняется особенностями гистогенеза опухолей щитовидной железы.

В паренхиме щитовидной железы выделены три вида клеток, которые отличаются ультраструктурно, гистохимически и функционально [12, 66, 67]. Основную массу клеток паренхимы щитовидной железы составляют фолликулярные клетки, или А-клетки, вырабатывающие основной гормон щитовидной железы — тироксин. А-клетки характеризуются низкой активностью сукцинатдегидрогеназы.

Клетки Асканази-Гюртле, или В-клетки, обладают высокой метаболической активностью. Их функция связана с накоплением биогенных моноаминов, в частности серотонина. В В-клетках высока активность сукцинатдегидрогеназы.

С-клетки (парафолликулярные) имеют своеобразную ультраструктуру — в цитоплазме их большое количество секреторных гранул, которые содержат кальцитонин — гормон, обладающий гипокальциемическими свойствами (см. главу 16). Таким обра-

зом, щитовидная железа является эндокринным органом, в котором многообразная функциональная деятельность (выработка тироксина, серотонина, кальцитонина) структурно разделена между различными группами клеток, самостоятельными не только функционально, но и в морфологическом, гистохимическом и гистогенетическом отношениях.

Гистогенез и морфологическое строение опухолей щитовидной железы определяют особенности прогрессии, что выражается в различии клинических проявлений, прежде всего в темпах роста, характере метастазирования, чувствительности к проводимой терапии, в частности радиочувствительности. Эти особенности определяют прогноз заболевания, который в значительной степени зависит от гистогенеза и степени дифференцировки опухоли. Различия столь ощутимы, что можно с полной уверенностью говорить о самостоятельных нозологических единицах, объединенных в группу злокачественных опухолей щитовидной железы. Отдельные виды карцином щитовидной железы требуют совершенно разных тактических подходов, различаются методами диагностики и, следовательно, требуют самостоятельного рассмотрения.

Основную массу эпителиальных злокачественных опухолей щитовидной железы представляют высокодифференцированные карциномы (папиллярный и фолликулярный раки). Эта самая многочисленная группа составляет около 70-80% всех злокачественных новообразований щитовидной железы [12, 13, 66, 155]. На Международном симпозиуме, который состоялся в марте 1987 г. в Лейдене и был посвящен дифференцированному раку щитовидной железы, отмечено, что 80-90% всех случаев рака представлены папиллярными и фолликулярными опухолями.

Морфологическое строение опухоли 1089 наблюдавшихся нами больных раком щитовидной железы (601 из них оперированы в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова, 252 в МСЧ № 70 и 236 — амбулаторная группа) представлено в табл. 3.

В анализируемой группе больных высокодифференцированные формы опухоли составили подавляющее большинство (87,4%). Характерно, что доля дифференцированных опухолей была одинаковой в группе больных, оперированных в НИИ онкологии, и среди оперированных в других лечебных учреждениях. Следовательно, такое соотношение характерно для больных, которые подвергаются

Таблица 3 Частота
различных морфологических форм рака
щитовидной железы

Морфологическое строение опухоли	Оперированы				Итого	
	в НИИ онкологии и МСЧ № 70		в других учреждениях			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Папиллярный рак	632	74,5	160	67,8	792	73,0
Фолликулярный рак	110	12,9	47	19,9	157	14,9
Солидный рак	78	9,1	22	9,3	40	3,0
Недифференцированный рак	33	3,9	7	3,0	40	3,0
Всего	853	100	236	100	1089	100

радикальному хирургическому лечению. Дело в том, что больные, страдающие недифференцированными формами опухоли, чаще получают консервативное лечение и не поступают в хирургические стационары.

Несмотря на то, что разделение дифференцированных карцином на папиллярные и фолликулярные формы производится по морфологическим признакам, эти опухоли при большой схожести и общем благоприятном течении имеют ряд существенных различий в клиническом проявлении, характере метастазирования и прогнозе. Эти различия часто настолько выражены, что, по нашему мнению, есть все основания рассматривать эти группы карцином как самостоятельные нозологические единицы. Мы покажем это, рассматривая папиллярные и фолликулярные карциномы в сравнительном аспекте.

Клиническая картина дифференцированного рака щитовидной железы складывается из симптомов, связанных с изменениями непосредственно в самой железе, а также обусловленных наличием регионарных и отдаленных метастазов опухоли.

Необходимо подчеркнуть ошибочность укоренившегося мнения, что патогномоничными признаками рака щитовидной железы является наличие больших размеров несмещаемой опухоли, расстройства дыхания. Все эти признаки — свидетельство далеко зашедшего процесса, когда радикальное лечение практически

невозможно. Поэтому ориентироваться на такие клинические проявления нельзя. С практической точки зрения, неизмеримо важнее знать начальные проявления заболевания, когда возможно радикальное лечение.

Дифференцированный рак щитовидной железы длительное время не сопровождается какими-то общими расстройствами: нет ни болей, ни лихорадки, не страдает общее состояние и даже работоспособность. Больного беспокоит только сам факт существования узла в проекции щитовидной железы. Нередко больной и не подозревает о существовании у него опухоли, которая является неожиданной находкой при врачебном осмотре. Таким образом, на начальных стадиях клинические проявления дифференцированных карцином имеют много общего с симптомами узлового нетоксического зоба. Исключение составляет метастатический вариант дифференцированного рака, на особенностях которого мы остановимся ниже.

Рак щитовидной железы сравнительно редко сочетается с тиреотоксикозом. По данным Харьковского НИИ эндокринологии, среди 6220 больных, оперированных по поводу диффузного токсического зоба, рак щитовидной железы был обнаружен только у 29 (0,5%) пациентов [87]. Наличие тиреотоксикоза длительное время рассматривали даже как некую гарантию в отношении возможности развития злокачественной опухоли щитовидной железы. В последние годы такая точка зрения пересматривается [79]. По данным К. Н. Казеева и соавт., рак щитовидной железы был диагностирован при диффузном токсическом зобе в 4% случаев, при смешанном токсическом зобе — в 5%, а при токсической аденоме — в 2,8% наблюдений.

Существует мнение, что определенную патогенетическую роль в развитии рака щитовидной железы на фоне диффузного токсического зоба играют тиреостимулирующие иммуноглобулины [133].

Среди больных, оперированных в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова по поводу дифференцированного рака, мы ни разу не наблюдали симптомов выраженной гиперфункции щитовидной железы. В прошлом тиреотоксикоз был у 5 из 525 больных (0,9%). Такая редкость гипертиреоза у наблюдаемых нами пациентов, вероятно, в первую очередь связана с отбором больных, направляемых в НИИ онкологии. Больные с явлениями тиреотоксикоза обычно попадают в стационары общей лечебной сети, минуя онколога.

Симптомы тиреотоксикоза могут быть обусловлены как гиперфункцией нормальной ткани щитовидной железы, так и функциональной активностью опухоли, что более характерно для фолликулярных карцином. О подобной активности свидетельствуют рецидивы тиреотоксикоза у оперированных по поводу рака щитовидной железы больных при появлении рецидива или метастазов опухоли.

Вне зависимости от истинной частоты сочетания рака и тиреотоксикоза несомненно одно: гиперфункция щитовидной железы не противоречит возможности существования злокачественной опухоли, хотя такое сочетание встречается относительно редко.

Карциномы щитовидной железы, даже при больших размерах опухоли, занимающей все отделы железы, не сопровождаются клиническими признаками гипотиреоза.

Ведущая жалоба больных дифференцированными карциномами — наличие опухолевого узла в области шеи. При небольших размерах узел чаще располагается в области одного из полюсов доли, плотно прилежит к поверхности трахеи. Плоский, очень плотный (деревянистый), прилежащий к трахее узел — типичный признак сосочкового рака щитовидной железы. Фолликулярные карциномы обычно не имеют такой деревянистой плотности, поверхность их более гладкая, и, как правило, опухоли больше 1,5 см. Маленькие фолликулярные карциномы наблюдаются заметно реже, чем папиллярные раки, которые, напротив, часто не превышают 1 см.

Одним из характерных симптомов рака щитовидной железы принято считать сдавление трахеи и пищевода. Эти симптомы очень характерны для низкодифференцированных карцином щитовидной железы, которые, обладая быстрым инфильтрирующим ростом, достигают значительных размеров, циркулярно охватывают трахею и пищевод, вызывая стеноз этих органов. Дифференцированные карциномы щитовидной железы, в частности, папиллярные раки, растут в виде одиночного узла, который, достигнув определенных размеров, может вызвать смещение трахеи. Однако при таком одностороннем сдавлении стеноз трахеи возможен только при условии, что она будет оттеснена в сторону позвоночника. Поэтому клинические признаки стеноза трахеи при дифференцированном раке щитовидной железы возникают при загрудинной локализации опухоли, вернее частично загрудинной,

когда нижний полюс опухоли спускается за грудину. В остальных случаях трахея смещается в сторону легко податливых мягких тканей шеи и стеноза ее не возникает даже при выраженной девиации. Именно этим обстоятельством можно объяснить тот факт, что из 525 больных раком щитовидной железы, которые лечились в НИИ онкологии, только 6 человек (1,1%) жаловались на одышку и у 3 пациентов были умеренные явления дисфагии. Эти жалобы были связаны с низким (частично загрудинным) положением опухоли. При папиллярных карциномах, даже при прорастании опухолью стенки трахеи, длительное время нет явлений стеноза, которые могут развиваться при увеличении эндотрахеальной части опухоли (рис. 11).

Одним из первых клинических симптомов дифференцированного рака щитовидной железы может быть осиплость голоса. Такая жалоба заставила обратиться к врачу 4 больных папиллярным раком щитовидной железы; впоследствии больные были оперированы в НИИ онкологии. Характерно, что при этом может и не

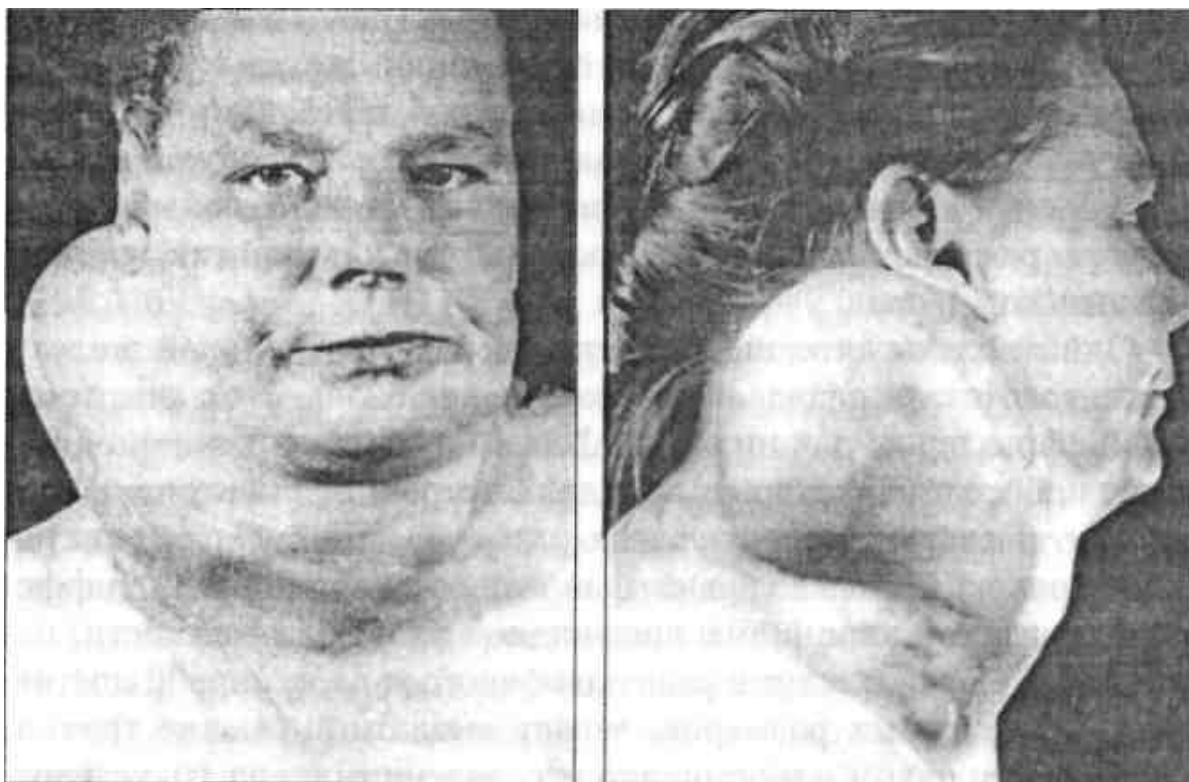


Рис. 11. Папиллярный рак щитовидной железы с множественными метастазами в лимфоузлы шеи и средостения. Резко расширены вены шеи и передней грудной стенки. Дыхательных расстройств нет.

быть прорастания опухоли за пределы капсулы железы и вовлечения возвратного нерва в опухолевый процесс. Такого рода сдавление возвратного нерва наблюдалось у тучных людей с короткой шеей и низко расположенной щитовидной железой, нижний полюс которой спускается за грудину и ключицу. Другой, более редкой причиной пареза возвратного нерва может быть сдавление его паратрахеальными метастазами папиллярной карциномы щитовидной железы (1 наблюдение). Таким образом, в отличие от низкодифференцированных карцином при дифференцированном раке щитовидной железы парез возвратного нерва не должен рассматриваться как несомненный признак запущенности процесса и, следовательно, не относится к противопоказаниям для радикального оперативного вмешательства.

В отличие от других новообразований щитовидной железы, в клинической картине дифференцированных карцином ведущую роль нередко играют метастазы в регионарные лимфатические узлы. Регионарные метастазы могут появиться очень рано, когда первичная опухоль настолько мала, что клинически не определяется. В таких случаях регионарные метастазы являются первым и нередко единственным клиническим проявлением заболевания. Подобные опухоли щитовидной железы получили название «скрытого» рака [66].

По данным ОНЦ РАМН, «скрытый» рак составил 24,3% всех карцином щитовидной железы [66]. К «скрытому» раку относятся все опухоли, которые клинически не определяются (от микроскопических до 1,5 см) и манифестируются только метастазами, преимущественно регионарными, или случайно обнаруживаются при гистологическом исследовании щитовидных желез, удаленных по поводу предполагаемых доброкачественных образований. И. Б. Воронецкий [22] предлагает визуально мелкие очаги рака (до 1 см) и микроскопические опухоли щитовидной железы называть «ранним» раком.

Надо заметить, что оба термина — «скрытый» рак и «ранний» рак — представляются спорными, хотя они и широко приняты в литературе. Вряд ли можно говорить о «скрытом» раке при наличии огромного конгломерата метастатических узлов на шее. Более удачным представляется термин «маленький» рак [12]. «Маленькие» карциномы щитовидной железы называют еще «минимальным», или «малым» раком.

В зависимости от размеров первичной опухоли щитовидной железы, N. Kasai [128] предлагает следующие обозначения: «минимальный» рак — опухоли менее 5 мм; «малый» рак — опухоли от 5 до 10 мм; клинический рак — опухоли диаметром более 10 мм.

Вопрос о так называемом «скрытом» раке щитовидной железы обсуждался на Международном симпозиуме в Лейдене (март 1987 г.). Участники симпозиума пришли к заключению, что о «скрытом» раке можно говорить только тогда, когда опухоль выявляется в щитовидной железе, удаленной по другому поводу (не в связи с опухолью щитовидной железы). Карциномы диаметром менее 1 см решено обозначать как «минимальный» рак. Такая трактовка маленьких карцином щитовидной железы нам представляется более логичной.

Биологическое поведение этих опухолей различно. Вполне возможно, что это вообще самостоятельные процессы, резко отличающиеся манерой и темпом роста, а также прогнозом.

Однако все это вопросы терминологии. Главное же заключается в том, что при небольшой, медленно растущей первичной опухоли рано появляются регионарные метастазы, присущие именно папиллярным карциномам щитовидной железы. В редких случаях подобную клиническую картину можно наблюдать при фолликулярных и даже медуллярных карциномах щитовидной железы [66]. Однако если фолликулярная или солидная структура подобных маленьких карцином щитовидной железы с множественными регионарными метастазами является исключением, то сосочковое их строение можно считать правилом.

Существует другая группа высокодифференцированных карцином щитовидной железы, которые характеризуются наличием опухолевого узла в железе без регионарных метастазов. Эти два крайних варианта в клиническом проявлении сосочкового рака мы условно обозначили следующим образом:

— метастатический вариант, когда заболевание начинается с появления регионарных метастазов, которые длительное время являются единственным клиническим проявлением опухоли;

— локальный вариант, когда имеется пальпаторно определяемый узел в одном из отделов щитовидной железы и нет регионарных метастазов.

При сравнении больных в этих двух группах оказалось, что они имеют целый ряд особенностей и отличаются прежде всего возрастным составом, темпом роста и размерами первичной опухоли.

Метастатический вариант папиллярного рака щитовидной железы. Отличительной чертой больных этой группы является молодой возраст. Средний возраст больных к началу заболевания составил $28,9 \pm 0,7$ лет. К моменту госпитализации 72,3% больных с метастатическим вариантом были моложе 40 лет, 13,9% не достигли 20 лет.

Другая характерная особенность этой группы — медленный рост первичной опухоли. Средняя продолжительность заболевания (от момента появления первых клинических симптомов до госпитализации) у больных с метастатическим вариантом сосочкового рака составила 4,7 года. Более чем у $1\frac{1}{3}$ больных анамнез был 5 лет и более, а у 16,7% — даже более 10 лет. Несмотря на такой длительный анамнез, наличие значительных по размеру регионарных метастазов, которые нередко поражали все группы лимфатических узлов, средние размеры первичной опухоли составили $1,4 \pm 0,13$ см. У $1\frac{1}{3}$ больных первичная опухоль до операции клинически не определялась (T_0).

Локальный вариант папиллярного рака щитовидной железы наблюдается у более пожилых больных. Средний возраст больных в этой группе составил $48,0 + 2,0$ лет. Только 26,5% больных были в возрасте до 40 лет, а более половины пациентов (52,8%) — старше 50 лет. В отличие от больных с метастатическим вариантом у больных этой группы был короткий анамнез. Средняя продолжительность заболевания до момента операции составила 1,5 года. У большинства больных анамнез был менее одного года. Несмотря на такой короткий анамнез, первичная опухоль была значительной по размеру и составила в среднем $4,6 \pm 0,3$ см. При длительном наблюдении за больными этой группы у них не было регионарных метастазов даже при возникновении рецидива или гематогенных метастазов.

Наконец, существует еще группа больных папиллярным раком щитовидной железы, у которых сначала диагностировали первичную опухоль, а позднее диагностировали регионарные метастазы. Такой вариант мы называли локально-метастатическим. Он занимает

промежуточное положение между двумя крайними клиническими вариантами сосочкового рака щитовидной железы.

Разумеется, такое распределение является очень условным. Тем более что в основу его положены не только объективные данные, но и анамнестические сведения (время появления регионарных метастазов). Не исключена возможность ошибки при определении локального варианта, который со временем может проявиться как локально-метастатический. Это неизбежные издержки любой клинической классификации.

Фолликулярный рак щитовидной железы протекает по типу локального или локально-метастатического вариантов. Средний возраст больных в этой группе составил $49,3 \pm 2,3$ лет. Первичная опухоль у большинства больных была значительных размеров (в среднем $4 \pm 0,2$ см). Таким образом, по возрастному составу больных и темпу роста первичной опухоли фолликулярные карциномы близки к локальному варианту папиллярных опухолей щитовидной железы.

Применительно к папиллярным карциномам нам представляется чрезвычайно важным выделение двух крайних вариантов клинического течения. Мы постараемся далее показать, что эти варианты не являются случайными, искусственными, что они отражают биологическую сущность процесса и потому определяют лечебную тактику и прогноз.

При типичной локализации регионарные метастазы дифференцированного рака щитовидной железы вызывают только асимметрию шеи и не сопровождаются болями и другими неврологическими расстройствами. Они имеют вид гладких узлов плотной или плотно-эластической консистенции. Узлы могут быть одиночными, чаще — множественными. Конгломераты узлов всегда имеют четкую границу, не спаяны между собой, не образуют инфильтратов и медленно увеличиваются в размерах. Узлы смещаемы относительно подлежащих тканей, не спаяны с кожей. Последняя обычно не изменена. При длительном существовании метастатических узлов кожа над ними может быть истончена, но сравнительно редко изъязвляется.

Необходимо подчеркнуть, что медленный темп роста первичной опухоли при метастатическом варианте папиллярных карцином является стойким качеством. Мы наблюдали 12 больных, у которых регионарные метастазы сосочкового рака щитовидной же-

лезы первоначально расценивались как аберрантный зоб и при первом оперативном вмешательстве ограничились удалением метастатических узлов на боковой поверхности шеи. Первичная опухоль у этих больных была удалена только при повторной операции в сроки от 8 до 15 лет после первой операции. Во всех случаях, несмотря на такой длительный срок, первичная опухоль была сравнительно небольших размеров, и оказалось возможным выполнение радикальной операции. Примером может быть следующее наблюдение.

Больной Ф., 44 лет, обратился в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова в феврале 1957 г. с жалобами на наличие плотных узлов на боковой поверхности шеи справа. Болен с 1948 г., когда впервые заметил плотный узел на шее справа, который медленно увеличивался. В 1954 г. появился еще один узел на шее справа.

С 1954 г. наблюдался фтизиатром, проведен курс противотуберкулезной антибактериальной терапии без эффекта. При поступлении состояние больного удовлетворительное. Справа по ходу сосудисто-нервного пучка шеи в нижней и средней трети ее определялся конгломерат плотных, не спаянных между собой узлов общими размерами 6х4 см.

4.03.57 г. произведено удаление конгломерата узлов на боковой поверхности шеи справа. Гистологическое заключение: сосочковый (аберрантный) зоб с участками инфильтративного роста. При пересмотре этих препаратов в 1971 г. поставлен диагноз: метастазы сосочкового рака в лимфатические узлы. Больной был вызван в НИИ онкологии и госпитализирован.

При осмотре в апреле 1971 г. состояние больного удовлетворительное. Жалоб нет. Работает. Справа, паратрахеально, соответственно проекции правой доли щитовидной железы определялся плотный гладкий узел 4х5 см.

15.04.71 г. — операция. При ревизии щитовидной железы обнаружен в верхнем полюсе правой доли плотный узел 3х2 см. В нижнем полюсе левой доли узел 2х2 см и в толще левой доли еще два узла размерами до 0,5-0,7 см. Произведена экстирпация щитовидной железы. Гистологическое заключение: папиллярный рак щитовидной железы.

Таким образом, через 23 года после появления первых клинических признаков заболевания и через 14 лет после нерадикальной операции, которая заключалась в удалении только регионарных метастазов, оказалось возможным выполнение радикально-

го оперативного вмешательства. Такое биологическое поведение злокачественной опухоли — явление совершенно уникальное.

Почему микроскопический очаг опухоли дает обширные регионарные метастазы, а опухоль значительных размеров, занимающая целую долю или даже всю железу, не метастазирует в регионарные лимфатические узлы?

На этот вопрос трудно дать исчерпывающий ответ. Вряд ли можно объяснить склонность к регионарному метастазированию только особенностями лимфатической системы, которая более развита у молодых. Такое объяснение слишком примитивно и механистично. Тем более что у части молодых пациентов (в том числе и у детей) мы наблюдали и локальный вариант опухоли. Кроме того, другие злокачественные опухоли, для которых лимфатические узлы шеи являются регионарными, широко метастазируют в эти узлы у пожилых пациентов (рак гортани, меланома кожи головы и др.). Следовательно, применительно к сосочковым карциномам щитовидной железы регионарные метастазы не столько свидетельство стадии процесса, сколько выражение прежде всего определенной закономерности роста этих опухолей. Эту особенность биологического поведения папиллярных карцином можно объяснить с точки зрения теории опухолевой прогрессии как результат неравномерной прогрессии отдельных свойств опухоли (в данном случае несоответствие между темпом роста первичной опухоли и лимфогенным метастазированием).

Можно сделать вывод, что регионарное метастазирование высокодифференцированных папиллярных карцином щитовидной железы в ряде случаев определяет клинику заболевания. Принципиальное различие папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы в клиническом отношении также проявляется прежде всего в характере метастазирования.

ОСОБЕННОСТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ КАРЦИНОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Как уже было отмечено, папиллярные карциномы щитовидной железы склонны к лимфогенному метастазированию, причем

в ряде случаев (метастатический вариант опухоли) регионарные метастазы являются первым и в течение длительного времени единственным клиническим проявлением опухолевого процесса. Локализация регионарных метастазов рака щитовидной железы определяется особенностями лимфатической системы этого органа.

Щитовидная железа имеет развитую лимфатическую систему, включающую поверхностные и глубокие лимфатические сосуды, отводящие лимфу от долей железы и перешейка [48, 80]. Глубокие лимфатические сосуды впадают в регионарные лимфатические узлы. Главные группы регионарных лимфатических узлов щитовидной железы совпадают с местом эмбриональной закладки органа и располагаются у начала питающих артерий [80]. Наиболее многочисленной группой являются яремные лимфатические узлы (верхние, средние и нижние), которые располагаются по ходу внутренней яремной вены и окружают вену спирально — спереди сверху вниз, латерально и кзади.

Предгортанная группа лимфатических узлов располагается на передней поверхности щитовидного хряща или перстневидно-щитовидной связки. Они являются регионарными для верхней половины перешейка щитовидной железы.

Группу околотрахеальных лимфатических узлов Н. А. Семейна [80] делит на 2 подгруппы: паратрахеальные, располагающиеся на передней поверхности трахеи (верхние и нижние); собственно околотрахеальные (правые и левые).

Н. А. Семейна не выделяет отдельно группу загрудинных лимфатических узлов и рассматривает их вместе с паратрахеальными. Однако многие исследователи, на наш взгляд справедливо, выделяют самостоятельную группу загрудинных (медиастинальных) лимфатических узлов, которые являются регионарными для щитовидной железы (рис. 12).

Топография лимфатических узлов, регионарных для щитовидной железы, определяет локализацию метастазов при злокачественных опухолях этого органа.

Среди больных папиллярным раком щитовидной железы регионарные метастазы были обнаружены у 64,8% пациентов. Частота поражения метастазами отдельных групп регионарных лимфатических узлов представлена в табл. 4. Метастазы папиллярного рака наиболее часто поражали нижние и верхние яремные лим-

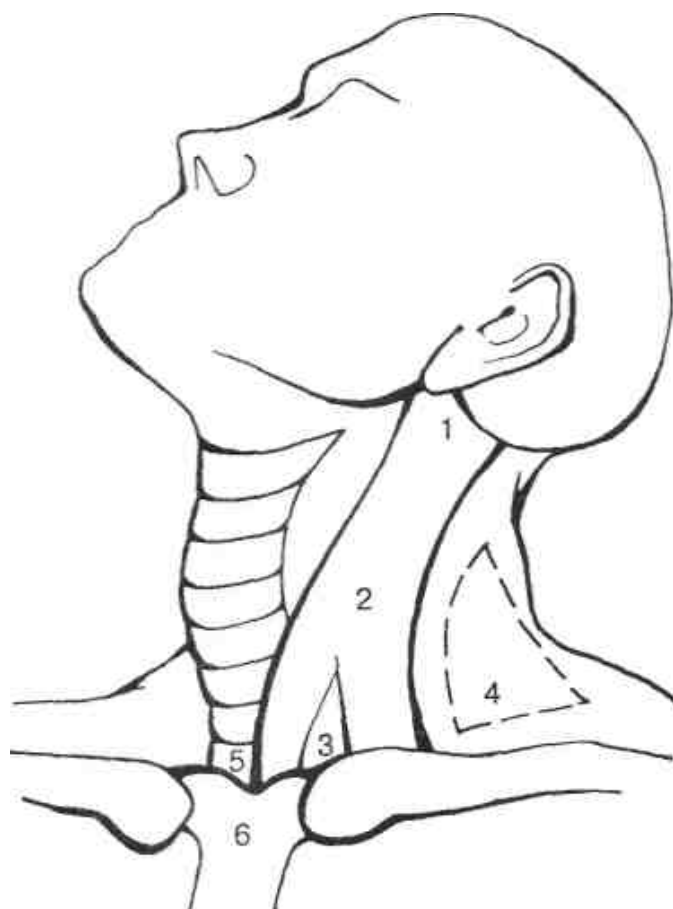


Рис. 12. Основные группы регионарных лимфоузлов, которые поражаются метастазами рака щитовидной железы.

1, 2, 3 — яремная группа (верхние, средние и нижние яремные); 4 — лимфоузлы бокового треугольника шеи; 5 — паратрахеальные; 6 — за-
грудинные.

фатические узлы. Метастазы в нижних яремных лимфатических узлах обычно располагались под ножками грудиноключично-сосцевидной мышцы, впереди и латеральнее внутренней яремной вены или под веной. В 6 случаях мы наблюдали метастазы в нижних яремных лимфатических узлах, которые располагались позади общей сонной артерии. Последняя была распластана на поверхности узла. Такие узлы следует отнести к группе задних яремных по классификации И. И. Косицина [48]. Нижняя граница этих узлов обычно соответствует верхнему краю ключицы, но нередко, особенно у пожилых пациентов, нижние яремные узлы, пораженные метастазами, опускаются за ключицу и лежат на поверхности подключичной вены. Это можно объяснить способностью шейных лимфатических узлов с возрастом смещаться книзу.

Таблица 4 Частота поражения метастазами отдельных групп регионарных лимфатических узлов при папиллярном раке щитовидной железы у 323 больных

Локализация метастазов	Частота, %
Яремная группа	
верхние	64,5
средние	60,1
нижние	77,4
Задний треугольник	28,1
Паратрахеальные узлы	23,8
Загрудинные узлы	25,4

Верхние яремные лимфатические узлы располагаются в области сонного треугольника, кнутри от внутренней яремной вены, на уровне отхождения верхней щитовидной артерии. Обычно это бывает один узел значительных размеров (3-4 см), верхним полюсом достигающий до заднего брюшка двубрюшной мышцы.

У 60% больных папиллярным раком щитовидной железы метастазами были поражены все группы яремных лимфатических узлов (верхние, средние, нижние). В таких случаях метастазы охватывали вену спиралеобразно.

У 28,1% больных папиллярным раком щитовидной железы наблюдались метастазы в лимфатических узлах заднего треугольника шеи. Метастазы этой группы часто располагались по ходу добавочного нерва, латеральной границей их является край трапецевидной мышцы.

У 23% больных были метастазы в околотрахеальных лимфатических узлах. Поражены были преимущественно собственно паратрахеальные узлы. Метастатическое поражение верхних претрахеальных (предгортанных) лимфатических узлов мы наблюдали исключительно редко (всего 5 наблюдений). Паратрахеальные лимфатические узлы лежат по ходу возвратных нервов. Обычно это конгломерат узлов, которые так тесно прилежат к нерву, что кажутся нанизанными на него. При этом, как правило, нерв не вовлекается в опухоль и нет нарушения его функции.

Несколько чаще (25,4%) были поражены метастазами загрудинные лимфатические узлы. Эта группа узлов располагается

позади рукоятки грудины в верхнем отделе переднего средостения. Надо заметить, что не всегда удается провести четкую границу между нижними паратрахеальными и загрудинными лимфатическими узлами. Такого рода трудности могут быть вызваны анатомическими особенностями пациента. У больных с короткой шеей и низким расположением щитовидной железы паратрахеальные лимфатические узлы оказываются ниже яремной вырезки и клинически расцениваются как загрудинные.

Мы попытались выяснить зависимость между локализацией первичной опухоли щитовидной железы и частотой поражения метастазами отдельных групп регионарных лимфатических узлов. Оказалось, что заметной разницы в характере метастазирования правой и левой долей щитовидной железы нет. Имеется определенная закономерность в метастазировании опухолей верхнего и нижнего полюсов. При этом опухоли верхних полюсов несколько чаще метастазируют в лимфатические узлы верхней яремной группы, а опухоли нижних полюсов — в нижние яремные, паратрахеальные и загрудинные лимфатические узлы (рис. 13).

При опухолях, занимающих центральный отдел доли или всю долю, в 60% случаев были поражены метастазами все группы яремных лимфатических узлов. При этом у 90% больных были метастазы в нижних яремных лимфатических узлах. Почти у 1/3 больных, имеющих опухоль этой локализации, были обнаружены метастазы в паратрахеальных (27,3%) и загрудинных (29,1%) лимфатических узлах.

Изолированное поражение перешейка наблюдалось у небольшой группы больных, всего 13 человек. Примечательно, что опухоли этой локализации одинаково часто метастазировали в правые и левые регионарные лимфатические узлы. У 4 больных были двусторонние метастазы.

S. Noguchi и соавт. [140] изучали особенности лимфооттока при раке щитовидной железы и пришли к заключению, что существует определенная последовательность в поражении метастазами отдельных групп лимфатических узлов в направлении снизу вверх. Блокада очередной группы регионарных лимфатических узлов приводит к изменению направления оттока лимфы и поражению следующего этапа. Первыми, с точки зрения этих авторов, независимо от локализации первичной опухоли поражаются пре- и пара-

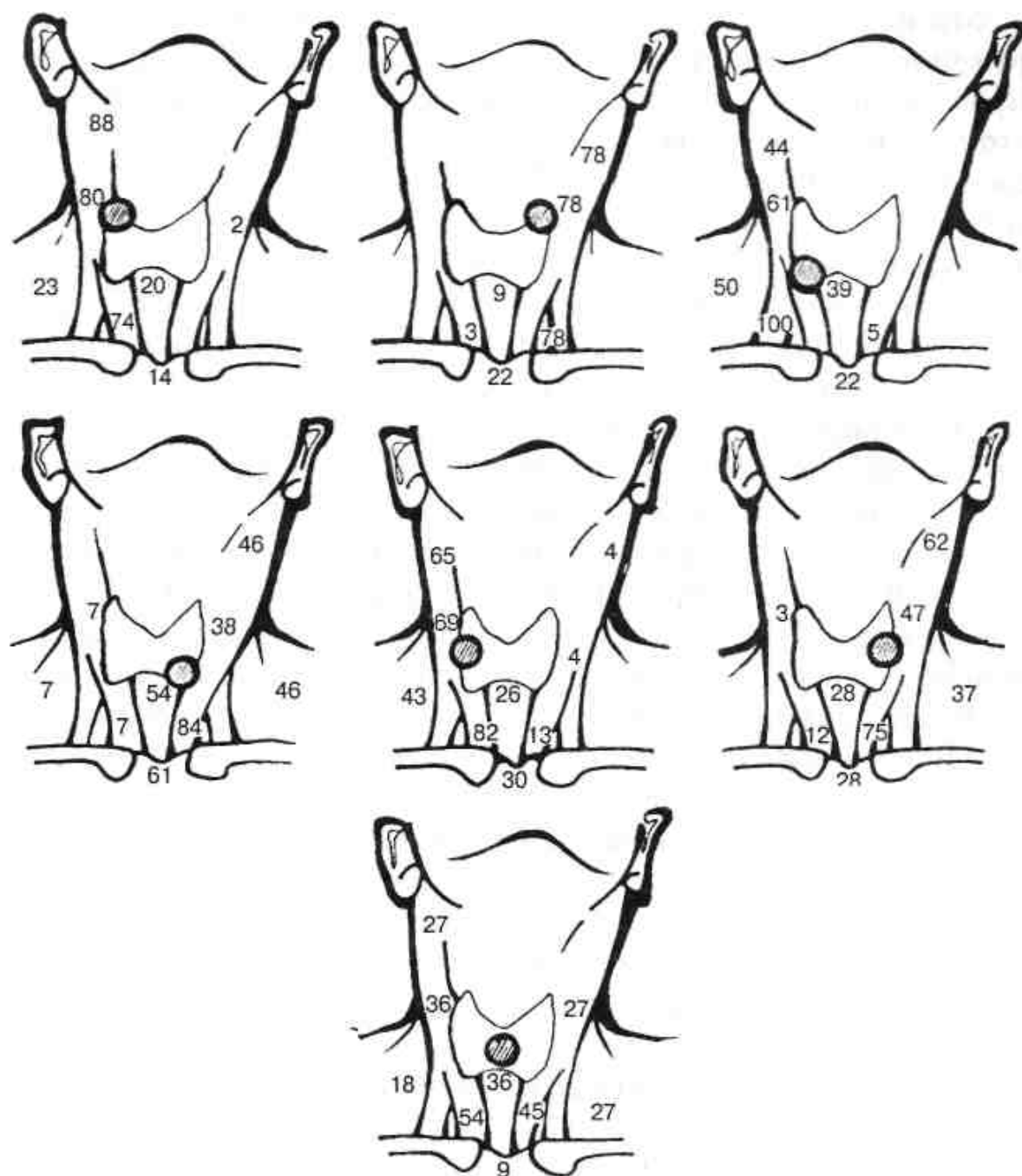


Рис. 13. Частота поражения метастазами рака щитовидной железы отдельных групп регионарных лимфоузлов в зависимости от локализации первичной опухоли (в %).

трахеальные лимфатические узлы, затем — нижние яремные и латеральные шейные (узлы заднего треугольника), затем — средние яремные (авторы называют их параглангулярными) и верхние яремные. Эти три этапа поражаются на ранних стадиях заболевания. Для поздней стадии, по мнению S. Noguchi, характерно поражение подчелюстных лимфатических узлов.

Мы не смогли отметить такой строгой последовательности поражения метастазами отдельных групп лимфатических узлов. Вряд ли такая последовательность вообще возможна. Дело в том, что хотя в большинстве случаев отводящие лимфатические сосуды щитовидной железы впадают в одноименные глубокие лимфатические узлы, часть сосудов впадает в соседние группы узлов. Так, по данным Н. А. Семейной [80], часть верхних латеральных лимфатических сосудов впадает в среднюю и даже нижнюю группы яремных лимфатических узлов. Нижние латеральные сосуды только в половине случаев впадают в глубокие лимфатические сосуды нижней группы и в 25% случаев вливаются в околотрахеальные лимфатические узлы. Верхние медиальные лимфатические сосуды впадают в основном в предгортанные лимфатические узлы и, кроме того, в яремные лимфатические узлы верхней и средней группы. Таким образом, при локализации опухоли в одном и том же отделе железы возможны различные пути оттока в регионарные лимфатические узлы в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей лимфатической системы больного.

Что касается подчелюстных лимфатических узлов, то они не являются регионарными для щитовидной железы и практически не поражаются метастазами при ее новообразованиях. Мы ни разу не наблюдали поражения лимфатических узлов этой области. Клиницисты, вероятно, ошибочно относят к подчелюстной группе верхние яремные лимфатические узлы, которые иногда лежат высоко и медиально и могут симулировать поражение подчелюстной области.

Двустороннее поражение шейных лимфатических узлов мы наблюдали у 12% первичных больных дифференцированным раком щитовидной железы с регионарными метастазами. Из 20 пациентов этой группы только у 6 имелись макроскопические признаки поражения обеих долей щитовидной железы, у остальных опухоль локализовалась в пределах одной доли.

Эти наблюдения показывают возможность перекрестного метастазирования при раке щитовидной железы. Один из путей такого метастазирования — анастомозы между правой и левой цепочками лимфатических узлов через околотрахеальные и загрудинные лимфатические узлы.

Кроме указанных наиболее постоянных групп регионарных метастазов рака щитовидной железы, встречаются более редкие.

К ним относятся метастазы в заглоточные лимфатические узлы. Подобная локализация метастазов является вполне закономерной, так как заглоточные лимфатические узлы являются регионарными для щитовидной железы [80]. Мы наблюдали поражение метастазами заглоточных лимфатических узлов всего у 7 больных. Уловить какую-то закономерность их поражения не удалось. Можно себе представить, что это объясняется анатомическими особенностями лимфатической системы пациента. Возможно, эта группа узлов у большинства людей выражена хуже, чем яремная группа.

Несомненно, что поражение заглоточных лимфатических узлов нельзя рассматривать как определенный этап метастазирования рака щитовидной железы.

У 1 больной мы встретились с метастазами папиллярного рака щитовидной железы в подмышечные лимфатические узлы. В этом наблюдении шейные лимфатические узлы не были поражены метастазами. Подобная локализация метастазов описана в литературе [26]. Возможно, такой побочный путь метастазирования следует объяснить наличием «непрерывных» лимфатических сосудов щитовидной железы [48]. При таком анатомическом варианте лимфатической системы опухолевые клетки, минуя регионарные лимфатические узлы, могут попасть в грудной лимфатический проток, а оттуда в подмышечные лимфатические узлы. Расценивать эти метастазы как гематогенные, нам кажется, нет оснований.

Оценивая особенности регионарного метастазирования дифференцированного рака щитовидной железы, можно отметить, что у молодых женщин наблюдается более массивное поражение регионарных лимфатических узлов — большие конгломераты, захватывающие все группы яремных узлов, задний треугольник. У пожилых метастазы чаще располагаются в одной группе регионарных лимфатических узлов (чаще поражаются нижние яремные узлы) или вовсе не определяются (локальный вариант).

Известно, что с возрастом число и калибр лимфатических сосудов щитовидной железы уменьшаются [80], что связывают со снижением функциональной активности этого органа. Однако этим вряд ли можно объяснить меньшую склонность к лимфогенному метастазированию у пожилых пациентов. Вероятно, причину следует искать в изменении общего иммунологического статуса у пожилых.

Гематогенные метастазы дифференцированных карцином щитовидной железы поражают главным образом легкие и кости. При этом легкие являются излюбленной локализацией гематогенных метастазов папиллярных карцином, а фолликулярные раки метастазируют преимущественно в кости. Метастазы рака щитовидной железы локализуются как в паренхиме, так и в различных группах регионарных лимфатических узлов легкого (трахеобронхиальные, бронхопульмональные, паратрахеальные). Последние следует рассматривать как результат лимфогенного метастазирования, так как узлы корня легкого являются следующим после загрудинных этапом регионарного метастазирования благодаря наличию тесных анатомических связей лимфатических систем щитовидной железы и легкого.

В зависимости от размеров, количества и локализации в легком J. Немес и соавт. [139] предлагают следующую классификацию метастазов рака щитовидной железы: рентгеногематогенные, выявляемые при сцинтиграфии (микроскопические); псевдомилиарные (не более 2 мм); мелкоузелковые (3-10 мм); крупноузелковые (более 10 мм); единичные, макронодулярные (рис. 14).

Для папиллярных карцином более характерны три первые группы, причем чаще наблюдаются мелкоузелковые формы.

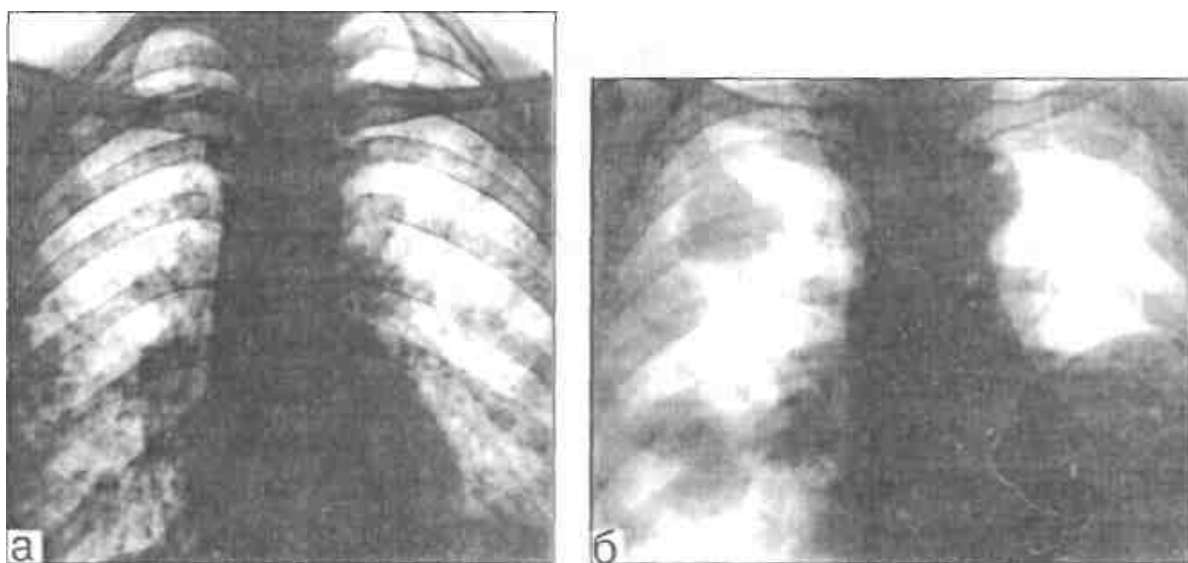


Рис. 14. Метастазы дифференцированного рака щитовидной железы в легкие.

а — мелкоузелковые; б — крупноузелковые.

Мы наблюдали метастазы в легких у 5,9% больных папиллярным раком щитовидной железы, которые были оперированы в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова. Из 14 пациентов, у которых было поражение паренхимы легкого, только 2 поступили в стационар при наличии метастазов в легких, у 12 поражение легких было диагностировано в отдаленные сроки после операции по поводу рака щитовидной железы. Время выявления метастазов было различным: через 6 лет — 1 больной; через 7 лет — 3 больных; через 12 лет — 3 больных и через 15 лет — 3 больных. Таким образом, даже столь большой срок ремиссии (10 лет и более) не является гарантией от возможного появления метастазов в легких.

Среди больных папиллярным раком щитовидной железы с гематогенными метастазами было 14 мужчин и только 7 женщин. Средний возраст больных в этой группе составил 47,6 лет. Больше половины больных (12 человек) были старше 50 лет, а 7 человек — старше 60 лет. Таким образом, отдаленные метастазы папиллярного рака щитовидной железы наблюдались чаще у мужчин старшей возрастной группы. Сравнительную редкость гематогенных метастазов при папиллярных карциномах щитовидной железы следует считать одной из характерных особенностей биологического поведения этих опухолей.

Характерная особенность легочных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы заключается в том, что они растут медленно, длительное время не сопровождаются дыхательными расстройствами, кровохарканьем и, как правило, являются рентгенологической находкой. Другая особенность легочных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы заключается в том, что они редко сопровождаются выпотом в плевральную полость.

Среди наблюдавшихся нами больных только у трех пациентов метастазы дифференцированного рака щитовидной железы в легкие сопровождались выпотом в плевральную полость. Приводим одно из этих наблюдений.

Больная Ц., 51 года, поступила в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова в ноябре 1974 г. с жалобами на наличие опухоли на шее слева. Знала об увеличении лимфатических узлов на шее с 1951 г., обращалась к врачу, рекомендовано наблюдение.

При поступлении: видимая деформация шеи за счет левой половины. Слева, впереди и под краем грудиноключично-сосцевид-

ной мышцы определяется ограниченно смещаемый конгломерат плотных узлов общими размерами 5х6 см. Мелкие плотные узлы в области бокового треугольника шеи слева. Судить о состоянии щитовидной железы трудно (тучная больная с короткой шеей). Однако в положении лежа на спине с запрокинутой головой в проекции верхнего полюса левой доли неотчетливо определяется уплотнение (узел). 4.11.74 г. произведены экстирпация щитовидной железы, операция Крайла слева и удаление конгломерата лимфатических узлов, который примыкал к нижнему полюсу левой доли и спускался паратрахеально глубоко за грудину. Гистологическое заключение: высокодифференцированный папиллярно-фолликулярный рак на фоне макромикрофолликулярного зоба. Метастазы в лимфатических узлах аналогичного строения.

Послеоперационный период протекал благоприятно. Начата заместительная гормонотерапия тиреоидином. Больная регулярно наблюдалась. При очередном исследовании, в мае 1989 г. (через 15 лет после операции), диагностирован выпот в правую плевральную полость. При пункции получена геморрагическая жидкость. Цитологическое исследование плеврального выпота: элементы железисто-фолликулярного рака. Проведен курс лечения тималином (внутриплеврально по 30 мг тималина 2 раза в неделю в течение 3 недель). Проведено 2 курса лечения. Выпот перестал определяться. При контрольном рентгенологическом обследовании в ноябре 1989 г. выпота в плевральной полости не было, отчетливо определялись множественные мелкоочаговые тени в легких, больше справа.

Надо отметить, что при дифференцированных карциномах щитовидной железы метастазы в легких могут развиваться в самые различные сроки после операции по поводу первичной опухоли.

У наблюдавшихся нами больных папиллярным раком щитовидной железы метастазы в легких существовали на протяжении от 1 года до 25 лет и очень медленно прогрессировали. Аналогичные примеры описаны в литературе [26, 66].

Под нашим наблюдением находилась больная, у которой в течение 27 лет определяли метастазы дифференцированного рака щитовидной железы в легкие.

Больная Т. наблюдалась в НИИ онкологии с 1961 г. (с 24 лет). Больна с 1955 г., когда заметила узлы на боковой поверхности справа, которые были расценены как туберкулезный лимфаденит. До 1961 г. находилась под наблюдением фтизиатра, проводились повторные курсы специфической терапии (ПАСК, фтивазид) без эффекта.

В апреле 1961 г. госпитализирована в НИИ онкологии с диагнозом рака щитовидной железы с метастазами в лимфоузлах шеи справа.

5.05.61 г. — операция: субтотальная резекция щитовидной железы (оставлен верхний полюс левой доли) и операция Крайла справа. Морфологическое заключение: папиллярно-фолликулярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфатические узлы шеи. Начата гормонотерапия тиреоидином.

В 1964 г. диагностированы метастазы рака щитовидной железы в легких. В процессе наблюдения за больной (в течение 27 лет) количество и размеры метастатических очагов в легких очень медленно увеличивались. При осмотре в марте 2000 г. состояние больной было удовлетворительным, признаков дыхательной недостаточности не было. Получала левотироксин.

Таким образом, основная особенность папиллярного рака щитовидной железы — медленный темп роста — сохраняется и в отдаленных метастазах опухоли.

В отличие от папиллярного рака фолликулярные карциномы щитовидной железы заметно реже метастазируют в лимфатические узлы шеи и более склонны к гематогенному метастазированию. Из 59 оперированных нами первичных больных фолликулярным раком щитовидной железы только у 10 (16,9%) до операции определялись регионарные метастазы опухоли. Напротив, гематогенные метастазы наблюдались у 20% больных фолликулярным раком, то есть в 3 раза чаще, чем при папиллярной карциноме. Во всех этих наблюдениях метастазы локализовались в костях.

В «амбулаторной» группе из 47 больных фолликулярным раком щитовидной железы гематогенные метастазы были у 6 (12,7%). У 4 больных были поражены кости. Таким образом, поражение костей является характерной особенностью фолликулярных карцином щитовидной железы. Излюбленная локализация гематогенных метастазов фолликулярного рака — кости черепа, тела позвонков, ребра. У одной из пациенток мы наблюдали редкое изолированное метастатическое поражение II плюсневой кости правой стопы.

Среди 7 больных фолликулярным раком щитовидной железы с метастазами в кости у 5 пациентов было поражение костей черепа, у 1 — метастаз в позвонке и еще у 1 — метастаз в лопатке (рис. 15). Такая избирательная локализация метастатического поражения костей может быть результатом диссеминации опухоли

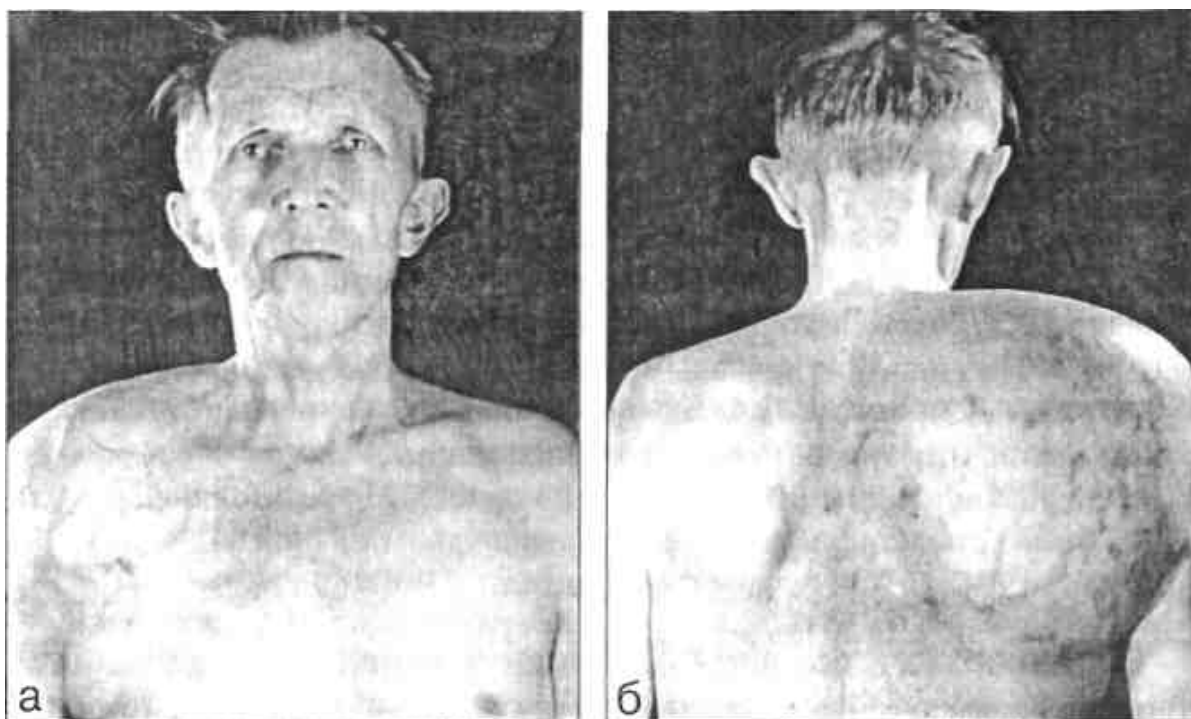


Рис. 15. Метастаз фолликулярного рака щитовидной железы в лопатку.

через вертебральную венозную систему. При этом система *v. vertebralis* может играть роль самостоятельного пути оттока от области головы и шеи, минуя портальную систему, систему полых и легочных вен. Следует отметить, что в отличие от сосочковых опухолей метастазы фолликулярных карцином щитовидной железы в легких чаще носят характер крупных узлов (IV и V формы по J. Nemec, [139]).

Приведенные анатомические данные указывают возможные пути распространения опухоли, но, естественно, не объясняют причины такой своеобразной диссеминации фолликулярных карцином. Характер метастазирования является одной из наиболее важных черт биологического поведения опухоли. Приведенные данные показывают, что папиллярные и смешанные (папиллярно-фолликулярные) карциномы по своему биологическому поведению существенно отличаются от фолликулярных опухолей. Это еще раз свидетельствует о справедливости объединения в одну группу чисто папиллярных и смешанных папиллярно-фолликулярных опухолей.

Рассматривая метастазирование дифференцированных карцином щитовидной железы, можно отметить некоторые особенное-

ти, которые отличают эти опухоли от других злокачественных новообразований щитовидной железы. Для большинства злокачественных опухолей регионарные метастазы — признак далеко зашедшего процесса (Ш-Шб стадия). Регионарные метастазы, как правило, появляются, когда первичная опухоль достигает значительных размеров. При папиллярном раке щитовидной железы регионарные метастазы появляются и при небольших по размеру (часто непальпируемых) опухолях и могут быть первым и длительное время единственным клиническим проявлением заболевания. Как показали наши наблюдения за большой группой больных, регионарные метастазы не ухудшают прогноз при папиллярном раке щитовидной железы. Более того, раннее проявление регионарных метастазов наблюдается при наиболее благоприятном в прогностическом отношении варианте клинического течения (метастатический вариант). Несмотря на длительное существование, значительные размеры и полное замещение ткани лимфатического узла опухолью, регионарные метастазы папиллярного рака щитовидной железы, как правило, не выходят за пределы узла и не прорастают в окружающие ткани. Это обстоятельство достаточно убедительно показывает, что регионарные лимфатические узлы при папиллярном раке щитовидной железы не только являются механическим барьером, но и играют важную иммунозащитную роль.

Несмотря на выраженные различия в характере метастазирования, общим для папиллярных и фолликулярных карцином щитовидной железы является сравнительно медленное течение заболевания и, как будет показано далее, благоприятный прогноз. Собственно, эти два признака — благоприятное клиническое течение и хороший прогноз — выделяют дифференцированные карциномы из массы злокачественных опухолей щитовидной железы.

Однако существует группа фолликулярных карцином щитовидной железы, которые отличаются бурным, быстрым ростом, обширным лимфогенным и гематогенным метастазированием, приобретающим характер генерализованного процесса. Эти опухоли клинически ведут себя как анапластические низкодифференцированные карциномы, но имеют типичную морфологическую картину микрофолликулярно-солидного рака. Мы наблюдали такое течение заболевания у 3 пациентов.

Примером может быть следующее наблюдение.

Больная М., 19 лет, поступила в НИИ онкологии в сентябре 1984 г. с жалобами на наличие опухоли на шее. Больна с лета 1983 г., когда заметила в проекции правой доли щитовидной железы опухолевый узел, который быстро увеличивался в размерах. 01.11.83 г. в одной из больниц Ленинграда произведено удаление правой доли щитовидной железы. Гистологическое заключение: умеренно дифференцированный фолликулярный рак щитовидной железы.

В феврале 1984 г. (через 3 мес после операции) больная заметила плотные узлы на шее справа, которые быстро увеличивались в размерах. При поступлении — деформация шеи за счет правой половины. В проекции правой доли щитовидной железы деревянистая опухоль, сливающаяся с конгломератом увеличенных шейных лимфатических узлов (увеличена вся яремная группа узлов). Левая доля плотновата, несколько увеличена. На рентгенограмме грудной клетки: в легких с обеих сторон множественные очаговые тени диаметром от 0,2 до 3 см. Учитывая возраст больной и фолликулярное строение опухоли, решено оперировать больную, а затем провести терапию радиоактивным йодом.

23.04.84 г. произведена экстирпация щитовидной железы, операция Крайла справа. При ревизии обнаружен конгломерат паратрахеальных метастатических узлов, уходящих глубоко за грудину. Удалить этот конгломерат целиком не представлялось возможным. Гистологическое заключение: микрофолликулярно-солидный рак щитовидной железы с множественными митозами и участками некроза. Метастазы опухоли в лимфатических узлах шеи с полным замещением ткани лимфоузла.

В июне 1984 г. (через год от начала заболевания и через 6 мес после первой операции) больная скончалась от генерализации опухолевого процесса.

РАК ИЗ ОСТАТКОВ ЩИТОВИДНО-ЯЗЫЧНОГО ПРОТОКА

Злокачественные опухоли могут развиваться в дистопированной и эктопированной тиреоидной ткани (см. главу 4).

Наиболее часто аберрантная тиреоидная ткань наблюдается в остатках щитовидно-язычного протока. Хорошо известны срединные свищи и кисты шеи, в стенках которых в 62% наблюдений

обнаруживается ткань щитовидной железы. Она-то и может быть источником развития злокачественной опухоли.

Злокачественные опухоли из остатков щитовидно-язычного протока наблюдаются сравнительно редко. В зарубежной литературе первое такое клиническое наблюдение опубликовали Н. Owen и Н. Ingebly (1927). Большинство клиницистов имеют единичные собственные наблюдения опухолей из остатков щитовидно-язычного протока [7, 14, 6, 121].

Клиническая картина рака из остатков щитовидно-язычного протока скудна. На передней поверхности верхнего отдела шеи, по средней линии или несколько кнаружи от средней линии, соответственно проекции подъязычной кости, имеется плотная гладкая опухоль, которая медленно увеличивается и редко достигает больших размеров, так как рано обращает на себя внимание. Смещаемость опухоли резко ограничена.

Диагностика опухолей из остатков щитовидно-язычного протока вызывает затруднения, которые чаще всего объясняются неосведомленностью врачей об этой достаточно редкой форме тиреоидных карцином. В большинстве случаев ставится диагноз срединной или боковой кисты шеи или опухоль расценивается как метастаз рака щитовидной железы. Из клинических признаков, позволяющих дифференцировать срединную кисту от рака из остатков щитовидно-язычного протока, можно отметить только большую по сравнению с кистой плотность опухоли. Кроме того, кисты чаще выявляются у детей и молодых людей, нередко нагнаиваются. Диагностические трудности особенно велики, когда опухоль развивается в уже существующей кисте. Что касается метастазированная рака щитовидной железы в верхние паратрахеальные лимфатические узлы, то поражение их наблюдается вообще редко, а изолированное поражение только этой группы регионарных лимфатических узлов маловероятно. Кроме того, опухоль из остатков щитовидно-язычного протока располагается заметно выше возможных метастазов в паратрахеальных лимфатических узлах.

Карциномы из остатков щитовидно-язычного протока метастазируют в лимфатические узлы шеи. В таких случаях диагностические трудности заметно возрастают, так как необходимо исключить другие источники метастазирования, прежде всего опухоль щитовидной железы. Из дополнительных диагностических мето-

дов, позволяющих распознать карциному из щитовидно-язычного протока, наибольшее значение имеет функциональная биопсия.

Наиболее сложным и спорным является вопрос об объеме оперативного вмешательства по поводу рака из остатков щитовидно-язычного протока. Большинство хирургов считают, что необходимо иссекать опухоль с обязательной резекцией среднего отдела подъязычной кости и ревизией щитовидной железы и зон регионарного метастазирования [66. 121]. Ревизия щитовидной железы в таких случаях рекомендуется для того, чтобы убедиться в том, что имеющийся опухолевый узел не является метастазом небольшой карциномы щитовидной железы. Нам представляется такой радикализм не всегда оправданным. Несомненно, что ревизия щитовидной железы необходима при наличии регионарных метастазов. В тех же случаях, когда имеется типичная опухоль из остатков щитовидно-язычного протока без регионарных метастазов, в ревизии щитовидной железы нет необходимости. Тактическая установка очень важна для построения плана операции, выбора оперативного доступа.

Противоречивы мнения и в отношении объема операции при регионарных метастазах рака из остатков щитовидно-язычного протока. Большинство хирургов рекомендуют в таких случаях радикальную шейную лимфаденэктомию. Некоторые авторы предпочитают выполнять и тотальную тиреоидэктомию, чтобы в дальнейшем при возникновении рецидивов можно было провести лечение радиоактивным йодом. Такая тактика находит справедливые возражения, тем более что рецидивы и метастазы рака из остатков щитовидно-язычного протока из-за своей локализации рано распознаются и обычно доступны для повторного вмешательства. Существует и другая крайняя точка зрения, согласно которой при одиночных регионарных метастазах рака из остатков щитовидно-язычного протока можно ограничиться их иссечением и не делать радикальную шейную лимфаденэктомию.

Такую противоречивость суждений относительно объема операции при опухолях из остатков щитовидно-язычного протока можно объяснить прежде всего отсутствием сколько-нибудь значительного опыта лечения этих опухолей даже в крупных специализированных клиниках.

Мы наблюдали 8 больных, которые страдали раком из остатков щитовидно-язычного протока. Среди них было 4 женщины и

Таблица 5

**Характеристика больных раком из остатков
щитовидно-язычного протока**

Пол	Возраст (годы)	Объем операции	Морфологическое заключение
м	47	Иссечение опухоли и операция Крайла	Папиллярный рак с метастазами
м	41	Иссечение опухоли и операции Крайла	Папиллярный рак с метастазами
ж	23	Иссечение опухоли	Папиллярный рак
м	52	Иссечение опухоли	Папиллярный рак
ж	48	Иссечение опухоли	Папиллярный рак
ж	79	Иссечение опухоли	Папиллярный рак
ж	66	Иссечение опухоли	Папиллярный рак
м	55	Иссечение опухоли	Папиллярный рак

4 мужчин в возрасте от 23 до 52 лет. Краткие сведения об этих больных представлены в табл. 5.

Надо заметить, что у 5 последних больных правильный диагноз был поставлен до операции. Это связано с накоплением собственного клинического опыта.

Мы придерживаемся сберегательной хирургической тактики и при отсутствии регионарных метастазов рака из остатков щитовидно-язычного протока считаем возможным ограничиться удалением опухоли с резекцией тела подъязычной кости.

Наш многолетний опыт лечения больных раком щитовидной железы убеждает, что дифференциальный диагноз между карциномой из остатков щитовидно-язычного протока и регионарными метастазами опухоли щитовидной железы, как правило, не вызывает трудностей. Поэтому частичная или полная тиреоидэктомия при опухолях из остатков щитовидно-язычного протока является излишним радикализмом. При наличии регионарных метастазов, когда нельзя исключить возможность карциномы щитовидной железы, показана ее ревизия.

Опухоли, развивающиеся из остатков щитовидно-язычного протока, обычно носят дифференцированный характер. У всех наблюдавшихся нами больных были сосочковые карциномы. Прогноз при этих опухолях благоприятный. В анализируемой труп-

пе больных 7 живы в сроки от года до 12 лет; 1 больной погиб через 12 лет после операции от сердечной недостаточности, без признаков рецидива карциномы.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Определение объема операции при папиллярном раке щитовидной железы. Хирургическое вмешательство играет решающую роль в лечении дифференцированных форм рака щитовидной железы. Все остальные методы (лучевая терапия и гормонотерапия) используются как вспомогательные. В связи с этим вопрос об оптимальном объеме оперативного вмешательства является принципиально важным.

Проблема хирургического лечения дифференцированного рака щитовидной железы включает в себя несколько вопросов: определение объема операции на щитовидной железе, показания к операции на регионарном лимфатическом аппарате и выбор рационального объема лимфаденэктомии.

Ряд хирургов настаивают на необходимости экстирпации щитовидной железы при раке во всех случаях, независимо от морфологической структуры, стадии заболевания и возраста пациента [108, 141, 160]. Необходимость экстирпации щитовидной железы даже при небольших высокодифференцированных карциномах диктуется рядом принципиальных соображений, из которых наиболее веское — многофокусность роста папиллярного рака.

Другим аргументом в пользу экстирпации щитовидной железы является возможность применения радиоактивного йода после операции для диагностики и лечения рецидива или метастазов опухоли. Это касается, прежде всего, фолликулярных раков, которые обладают наибольшей способностью накапливать радиоактивный йод и чаще метастазируют гематогенно.

Существует еще один довод в пользу экстирпации щитовидной железы — опасность развития анапластического рака на фоне дифференцированной опухоли. И, наконец, еще одно преимущество тотальной тиреоидэктомии заключается в том, что эта

операция позволяет использовать показатели содержания тиреоглобулина в крови для ранней диагностики рецидива заболевания [108, 160].

Однако все эти аргументы сторонников обязательной экстирпации щитовидной железы при дифференцированных формах рака встречают определенные возражения. Наши наблюдения и литературные данные показывают, что множественные фокусы папиллярного рака щитовидной железы, как правило, наблюдаются в пределах пораженной доли или же доли и перешейка. В связи с этим опасность развития рецидива опухоли в непораженной доле щитовидной железы невелика [115].

Многофокусность папиллярного рака щитовидной железы может быть либо результатом истинного мультицентрического роста опухоли, либо результатом внутриорганный метастазирования [53]. По мнению Д. А. Леонова [53], возможность внутриорганный метастазирования при папиллярном раке с поражением обеих долей связана с состоянием и величиной перешейка щитовидной железы и его лимфатической системы. Степень развития перешейка и выраженность его венозной сети, вокруг которой располагаются дренирующие лимфатические сосуды, по мнению автора, могут быть использованы в качестве критерия при выборе объема оперативного вмешательства. Препятствием для внутриорганный метастазирования он считает узкий или плохо развитый перешеек щитовидной железы. Спорным остается вопрос о микроскопических очагах рака.

Ряд исследователей высказывают предположение, что наличие мультицентрических микроскопических очагов папиллярного рака еще не означает, что они обязательно реализуются в истинную опухоль, и допускают возможность их регресса. Согласно секционным данным, скрытые очаги рака щитовидной железы обнаруживаются с частотой до 35% [118]. Это еще одно весьма веское доказательство возможности длительного латентного существования в щитовидной железе микрофокусов дифференцированного рака, которые так и не реализуются в клинически проявляющуюся опухоль в течение жизни индивидуума. А. Shaha [155] называет такие множественные микрокарциномы «laborator cancer» и считает, что они не имеют существенного прогностического значения. Таким образом, опасность микрофокусов дифференцированного рака щитовидной железы явно

преувеличена и, следовательно, возможность существования подобных скрытых фокусов опухоли не должна определять объем операции.

Что касается возможности использования радиоактивного йода для воздействия на гематогенные метастазы, то опасность их при папиллярном раке сравнительно невелика. Кроме того, сохранившаяся ткань щитовидной железы не является абсолютным препятствием для лечения радиоактивным йодом. Остатки нормальной ткани щитовидной железы в такой ситуации могут быть выключены с помощью соответствующей дозы нуклида или удалены оперативным путем.

Наконец, опасность развития анаплазированного рака на фоне дифференцированной опухоли щитовидной железы также преувеличена. Этот вопрос подробно изложен в разделе об особенностях прогрессии дифференцированного рака щитовидной железы.

Сторонников щадящих оперативных вмешательств значительно больше. С их точки зрения, при дифференцированных карциномах, не выходящих за пределы доли, можно ограничиться удалением пораженной доли и перешейка [4, 13, 66, 67, 79, 96, 103, 155].

Надо заметить, что суть противоречий относительно объема оперативного вмешательства при дифференцированном раке щитовидной железы заметно не изменилась за последние 20 лет. Аргументы сторонников агрессивных методов и сторонников экономных вмешательств тоже принципиально не менялись в течение этого времени.

Тенденция к ограничению показаний для экстирпации щитовидной железы при высокодифференцированных карциномах вообще, и особенно при папиллярном раке, определилась за последние 10-15 лет [4, 62, 109]. Некоторые хирурги с накоплением клинического опыта пересмотрели свою позицию по этому вопросу, отказавшись от излишнего радикализма [79].

Ряд хирургов рекомендуют при выборе объема операции по поводу дифференцированного рака щитовидной железы учитывать прогностические факторы, из которых главные — возраст больного, размер и распространенность опухоли [103, 149].

Желание ограничить показания к экстирпации щитовидной железы объясняются, прежде всего, опасностью самого вмешательства, которое чревато такими серьезными осложнениями, как

недостаточность околощитовидных желез и двусторонний парез возвратных нервов. Чтобы избежать этих тяжелых осложнений, некоторые хирурги предлагают компромиссное решение и рекомендуют почти полное удаление щитовидной железы с оставлением пластинки ткани железы у трахеи, хотя бы с одной стороны [149, 160].

По мнению О. Н. Clark и соавт. [108], экстирпацию щитовидной железы следовало бы считать методом выбора для лечения рака щитовидной железы во всех случаях, если бы можно было выполнить ее без осложнений. Авторы считают, что при соответствующем опыте и высокой оперативной технике тотальная тиреоидэктомия может быть произведена с минимальным риском послеоперационных осложнений. Разумеется, клинический опыт и уровень хирургического мастерства существенно влияют на частоту послеоперационных осложнений. Усовершенствование техники операции, внедрение методики окрашивания околощитовидных телец во время операции, а также широко применяемая в зарубежных клиниках аутоотрансплантация околощитовидных желез позволили резко снизить опасность наиболее тяжелого осложнения — паратиреоидной недостаточности. Однако даже большой опыт и высокая оперативная техника не являются гарантией от возможных повреждений возвратных, верхнегортанных нервов и околощитовидных желез. Но дело не только в этом. Операция по поводу рака щитовидной железы должна быть не только радикальной с онкологических позиций, но и, что не менее важно, по возможности щадящей в функциональном отношении. О. Н. Clark и соавт. [108] считают, что экстирпацию щитовидной железы не следует выполнять умственно неполноценным пациентам, которые заведомо не будут регулярно принимать тиреоидные гормоны и, следовательно, обречены на тяжелый гипотиреоз. Эти рассуждения совершенно справедливы. Необходимо при этом заметить, что, как показали наши исследования, с помощью заместительной терапии тиреоидными гормонами при самом аккуратном приеме препаратов нередко трудно добиться нормализации уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. В то же время имеются убедительные доказательства на большом клиническом материале, что при высокодифференцированных карциномах щитовидной железы объем операции не имеет решающего прогностического значения [103]. В связи с этим нам представляется совершенно справедливой на-

метившаяся в последние годы тенденция к разумному ограничению показаний к экстирпации щитовидной железы при дифференцированных карциномах.

Следующим важным вопросом является отношение к шейной лимфаденэктомии при дифференцированном раке щитовидной железы. Прежде всего, нужна ли профилактическая лимфаденэктомия? Сторонники подобной операции исходят из основного онкологического принципа, согласно которому первичная опухоль должна быть удалена вместе с регионарными лимфатическими узлами. Доказательством правильности такой тактики при раке щитовидной железы служат данные о частоте обнаружения метастазов в непальпируемых регионарных лимфатических узлах. При папиллярном раке S. Noguchi и со-авт. [140] обнаружили такие метастазы в 81,8% наблюдений. Эти наблюдения позволили авторам утверждать, что профилактическая шейная лимфаденэктомия при папиллярном раке щитовидной железы совершенно необходима, в противном случае операция носит заведомо нерадикальный характер. Однако при ретроспективном анализе большого клинического материала S. Noguchi и соавт. показали, что у больных, которым не выполнена профилактическая шейная лимфаденэктомия, рецидив, потребовавший оперативного вмешательства, возник только в 9,3% наблюдений. Объясняя такие неожиданные данные, они высказали предположение, что после удаления первичной опухоли большинство микроскопических метастазов не растет, а, возможно, даже подвергается спонтанному регрессу. Подобный спонтанный регресс, по мнению S. Noguchi и соавт., невозможен при наличии крупных метастатических узлов. Опираясь на полученные данные, авторы приходят к выводу, что, несмотря на отсутствие клинических признаков поражения лимфатических узлов при папиллярном раке щитовидной железы, следует профилактически удалять те узлы, которые поражаются метастазами чаще и раньше других, — пре- и паратрахеальные, нижние и боковые шейные глубокие лимфатические узлы. Тем не менее большинство хирургов сегодня воздерживаются от профилактической лимфаденэктомии при дифференцированном раке щитовидной железы [4, 64].

При наличии регионарных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы существует единодушное мнение о не-

обходимости шейной лимфаденэктомии. Разработано несколько модификаций этой операции. Классической считают радикальную шейную лимфаденэктомию, предложенную G. Crile в 1906 г. Суть этой операции заключается в том, что метастатические узлы удаляют одним блоком вместе с внутренней яремной веной и грудиноключично-сосцевидной мышцей. Однако G. Crile-младший (1957) высказал сомнение в целесообразности этой операции, считая, что при дифференцированном раке щитовидной железы наибольшее значение имеет центрально расположенная группа метастазов, локализирующихся паратрахеально и в верхнем отделе переднего средостения.

Противники радикальной шейной лимфаденэктомии в качестве основного довода приводили тот факт, что регионарные метастазы папиллярного рака щитовидной железы очень редко прорастают грудиноключично-сосцевидную мышцу и внутреннюю яремную вену. Это действительно так. Но дело не в прорастании в смысле инфильтративного роста. При множественных метастазах рака щитовидной железы опухолевые узлы тесно связаны со стенкой вены, окружают ее полукольцом, покрыты густой сетью питающих кровеносных сосудов, так что отделение их от стенки вены очень затруднительно. Нижние яремные лимфатические узлы иногда располагаются позади внутренней яремной вены, опускаются за ключицу или лежат позади общей сонной артерии (задние яремные лимфатические узлы). Выделение этих узлов без пересечения мышцы и внутренней яремной вены тоже крайне трудно. Кроме того, при попытке выделить метастатические узлы нарушается принцип абластики — одно из главных правил онкохирургии — принцип «футлярности» [77].

За последние годы предложено несколько модификаций операций Крайла. Р. И. Вагнер [77] разработал методику «футлярного» удаления лимфатического аппарата шеи. При «щитовидном варианте» предложенной им операции удаляются мягкие ткани боковой поверхности шеи от средней линии до трапецевидной мышцы и от края ключицы до подчелюстной области (подчелюстной и подбородочный футляры при этом варианте сохраняются). Принципиальным преимуществом этой модификации является то, что блок тканей удаляется в едином фасциальном футляре. Передней стенкой блока является первая фасция с зак-

люченной в ней подкожной мышцей, а задней — V фасция шеи. Другое преимущество этой операции — удаление не только группы яремных лимфатических узлов, но и клетчатки с лимфоузлами заднего треугольника шеи.

По нашему мнению, операция Крайла обеспечивает радикальное удаление регионарных метастазов рака щитовидной железы и достаточно надежно предупреждает развитие рецидива. Существенным недостатком этой операции является ее косметическое несовершенство: развитие выраженной деформации шеи, что особенно нежелательно у молодых женщин и детей. Еще более серьезный недостаток операции Крайла заключается в том, что иссечение участка добавочного нерва приводит к атрофии трапецевидной мышцы с последующим ограничением движений в соответствующем плечевом суставе. При операции Крайла возможны и другие осложнения: повреждение симпатического ствола, с возникновением синдрома Горнера, повреждение краевой ветви лицевого нерва, блуждающего нерва, диафрагмального нерва, ветвей грудного лимфатического протока с последующей лимфореей. Но такие осложнения являются уже дефектом техники операции. Чтобы избежать осложнений, многие хирурги выполняют операцию в редуцированном объеме, сохраняя грудиноключично-сосцевидную мышцу, внутреннюю яремную вену и добавочный нерв. Предложены различные варианты такой редуцированной лимфаденэктомии [95].

В ОНЦ РАМН разработана методика операции, которая получила название фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи и предполагает удаление клетчатки шеи с лимфатическими узлами и сохранение внутренней яремной вены, грудиноключично-сосцевидной мышцы и добавочного нерва [66, 67]. Эта операция лишена многих недостатков, присущих операции Крайла, и при определенных условиях, безусловно, радикальна.

Типичная операция Крайла не предусматривает удаление загрудинных лимфатических узлов. Необходимо отметить, что в отношении этой группы лимфатических узлов хирургическая тактика пока не определена. Некоторые авторы полагают, что удаление клетчатки верхнего отдела переднего средостения должно быть частью радикальной лимфаденэктомии при дифференцированном раке щитовидной железы, и даже считают, что обязательным этапом радикальной операции должна быть стер-

нотомия. Однако большинство хирургов согласны с тем, что метастазы рака щитовидной железы располагаются в самом верхнем отделе переднего средостения и могут быть удалены из шейного доступа [66, 95].

Таковы основные спорные вопросы хирургического лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы. Необходимо подчеркнуть, что большинство клиницистов рассматривают эту проблему применительно ко всей группе дифференцированных опухолей, не выделяя отдельно папиллярные карциномы.

По нашему мнению, при решении вопроса об объеме операции по поводу дифференцированного рака щитовидной железы необходимо учитывать стадию процесса, пол, возраст больного, а при папиллярных карциномах следует руководствоваться еще и вариантом клинического течения опухоли.

При прочих равных условиях метастатический вариант является веским аргументом в пользу 'сберегательной' операции.

Вариант клинического течения папиллярного рака может быть установлен до операции на основании анамнеза и клинических симптомов и уточнен или изменен во время оперативного вмешательства, после ревизии зон регионарного метастазирования.

Объем операции на щитовидной железе зависит, прежде всего, от размеров первичной опухоли. При небольших опухолях, не выходящих за пределы доли, при односторонних регионарных метастазах и отсутствии отдаленных метастазов можно ограничиться удалением пораженной доли с резекцией перешейки (гемитиреоидэктомия). Если при метастатическом варианте при ревизии щитовидной железы узел в ней не определяется ($T_0N_1M_0$), удаляется доля железы на стороне поражения. При опухоли, занимающей долю и перешеек, показана субтотальная резекция железы. Поражение обеих долей, двусторонние регионарные метастазы или наличие гематогенных метастазов являются показанием для экстирпации щитовидной железы. При наличии регионарных метастазов выполняется радикальная шейная лимфаденэктомия по одной из принятых методик (операция Крайла или фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи). При локальном варианте опухоли производится ревизия зон регионарного метастазирования, но профилактическая лимфаденэктомия не выполняется.

Необходимо подчеркнуть, что стремление к выполнению сберегательных операций при дифференцированном раке щитовидной железы не должно идти в ущерб радикализму вмешательства. В связи с этим важно четко определить допустимый минимальный объем операции. Таким минимальным вмешательством при раке щитовидной железы может быть гемитиреоидэктомия, выполненная экстрафасциально с обязательной перевязкой сосудов верхнего и нижнего полюсов удаляемой доли. Всякого рода частичные резекции доли при раке щитовидной железы являются заведомо нерадикальным вмешательством.

Мы располагаем опытом хирургического лечения 438 первичных больных папиллярным раком щитовидной железы.

Более чем у половины больных (у 241 из 438) папиллярным раком щитовидной железы была выполнена операция в объеме гемитиреоидэктомии и только в 24% — экстирпация железы. Если посмотреть объем операции по клиническим вариантам, то при метастатическом варианте экстирпация была выполнена всего в 19,8%; при локально-метастатическом варианте эта операция выполнялась чаще, чем в остальных группах, и составила 47%, а при локальном варианте щитовидная железа была полностью удалена у 22% больных. Субтотальная резекция щитовидной железы производилась у больных всех трех групп практически с одинаковой частотой. В итоге экономные операции (удаление доли и субтотальная резекция щитовидной железы) были выполнены у 331 из 438 первичных больных папиллярным раком (75,5%). Из 250 первичных больных, которым была выполнена гемитиреоидэктомия, повторная операция в связи с рецидивом опухоли понадобилась только 8 (3%) пациентам. Надо заметить, что у 5 из этих больных первая операция не могла считаться радикальной (была оставлена пластинка опухоли на трахее).

Шейная лимфаденэктомия была выполнена у 262 (60,7%) первичных больных, в том числе двусторонняя — у 25 человек. Из 262 первичных больных папиллярным раком щитовидной железы с метастазами в регионарные лимфатические узлы у 159 (60,7%) была произведена операция Крайла (в модификации, принятой в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова), у 97 (37%) больных выполнено фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи и у 6 (2,3%) пациентов при лимфаденэк-

томии ограничили удаление паратрахеальных и за груди́нных лимфатических узлов.

Двусторонняя шейная лимфаденэктомия была произведена у 25 больных. Только у 4 больных операция Крайла была выполнена с обеих сторон одномоментно. Такого рода вмешательство является очень травматичным. Двусторонняя перевязка внутренних яремных вен приводит к нарушению венозного оттока от лица и головы. Поэтому при необходимости выполнения лимфаденэктомии с обеих сторон операцию следует расчленить на два этапа и второй этап выполнить через 3-4 нед. В такой ситуации, особенно у пожилых пациентов, желательно сохранить, хотя бы с одной стороны, внутреннюю яремную вену. Для этого у 10 больных с двусторонними регионарными метастазами на стороне большего поражения была произведена операция Крайла, а на другой стороне — фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи. Методика фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи позволяет производить вмешательство с обеих сторон одномоментно. Такая методика была использована у 10 больных.

Несомненно, операция Крайла является более радикальным вмешательством, чем фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи. Регионарные рецидивы, потребовавшие повторного вмешательства, возникли после операции Крайла у 5% больных, а после фасциально-футлярного иссечения — у 13%. Тем не менее, эти операции нельзя противопоставлять друг другу и следует расценивать как варианты радикальной шейной лимфаденэктомии, каждый из которых имеет свои показания. По нашему мнению, фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи показано при одиночных, смещаемых метастазах дифференцированного рака щитовидной железы, при отсутствии интимной связи со стенкой внутренней яремной вены. При множественных метастазах, тесно связанных со стенкой внутренней яремной вены, при регионарных рецидивах (после частичной лимфаденэктомии) предпочтительнее операция Крайла. Радикальность шейной лимфаденэктомии прежде всего определяется тем, насколько надежно удаляются все группы регионарных лимфатических узлов.

Наше отношение к радикальной шейной лимфаденэктомии при метастазах рака щитовидной железы претерпело опреде-

ленные изменения. С накоплением собственного опыта мы стали шире определять показания к фасциально-футлярному иссечению клетчатки шеи и ограничили показания к операции Крайла. Так, за последние 10 лет радикальная шейная лимфа-денэктомия по поводу регионарных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы была произведена у 142 больных: у 90 (63,4%) пациентов было выполнено фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи и только у 52 (36,6%) — операция Крайла.

Из 72 больных фолликулярным раком щитовидной железы, оперированных в НИИ онкологии, первичных было 48 человек (66,6%). В группе больных фолликулярным раком щитовидной железы чаще других (43%) была произведена гемитиреоидэктомия, почти у 1/3 пациентов выполнена экстирпация щитовидной железы и только у 16% больных — субтотальная резекция щитовидной железы. Обращает на себя внимание относительно большое количество шейных лимфаденэктомий, которые были выполнены у 13 (27%) больных. Надо полагать, что такая концентрация больных с регионарными метастазами фолликулярного рака щитовидной железы связана с отбором больных в онкологический стационар.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕХНИКИ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО ПОВОДУ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Первый этап операции — выбор доступа. Широкий, хороший доступ позволяет осуществить надлежащую ревизию всех отделов щитовидной железы и является залогом успешного выполнения операции.

При необходимости выполнения вмешательства на щитовидной железе и лимфаденэктомии мы производим разрез, который идет от сосцевидного отростка перпендикулярно вниз по заднему краю грудиноключично-сосцевидной мышцы, над ключицей закругляется и переходит в воротниковый, заканчивающийся на уровне наружного края противоположной грудино-

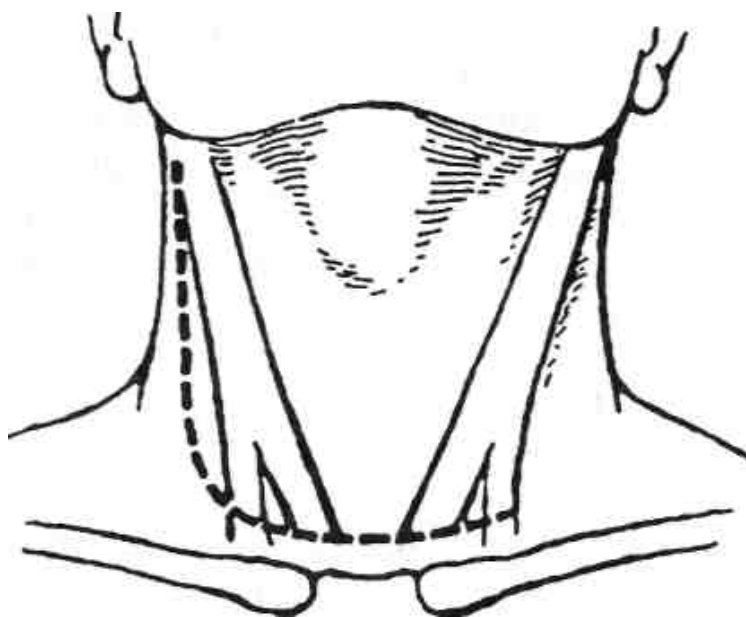


Рис. 16. Разрез кожи при операциях по поводу рака щитовидной железы.

ключично-сосцевидной мышцы (рис. 16). Кожный лоскут отсепаровывают чаще без подкожной мышцы шеи. При плохо развитом подкожном жировом слое у молодых пациентов, особенно у детей, мы сохраняем подкожную мышцу шеи. При последних 109 лимфаденэктомиях подкожная мышца шеи была иссечена только у 20 (18%) больных. Такой разрез выгодно отличается и в косметическом отношении. Если при операции сохраняется грудиноключично-сосцевидная мышца, то послеоперационный рубец вообще мало заметен. Если нет необходимости в лимфаденэктомии, то производится широкий воротниковый разрез, заходящий за латеральные края обеих грудиноключично-сосцевидных мышц. Уровень разреза должен быть на один поперечный палец выше яремной вырезки. Это классический разрез Кохера. Такой широкий разрез и пересечение претрахеальных мышц при операциях по поводу рака необходим, так как позволяет произвести надлежащую ревизию щитовидной железы и выбрать рациональный объем операции. Свободная отслойка кожного лоскута при таком разрезе позволяет не травмировать его крючками, и в косметическом отношении результат получается лучше, чем при маленьком разрезе, который растягивают, что приводит впоследствии к отеку лоскута. Претрахеальные мышцы пересекают выше разреза кожи. Это позво-

ляет избежать грубого фиксированного послеоперационного кожного рубца. Претрахеальные мышцы иссекают, только если они вовлечены в опухолевый процесс. Профилактическое иссечение претрахеальных мышц часто приводит к грубым сращениям кожного лоскута с мышцами гортани, что вызывает неприятные ощущения давления в области шеи, а иногда и затруднения при глотании. Мы наблюдали подобные осложнения у амбулаторных больных после «расширенных экстирпаций щитовидной железы» по В. И. Колесову.

Если опухоль (или доля щитовидной железы) располагается очень латерально и заходит за край грудиноключично-сосцевидной мышцы (иногда за латеральный край мышцы), целесообразно пересечь ее медиальную ножку, а при необходимости и обе ножки. Такой широкий доступ позволяет практически не пользоваться крючками, не растягивать ткани и сводит к минимуму возможность травмирования опухоли. Повреждение опухоли при ее мобилизации в узкой глубокой ране приводит к развитию имплантационных метастазов, которые являются частой причиной повторных операций. Растягивание тканей крючками приводит к выраженному отеку верхнего кожного лоскута. Такой отек иногда держится довольно долго.

Производится тщательная ревизия всех отделов щитовидной железы, а также зон регионарного метастазирования (паратрахеальные области, загрудинное пространство, области сосудисто-нервных пучков шеи). После ревизии определяется объем оперативного вмешательства, которое начинается с удаления щитовидной железы (всей или части, в зависимости от распространения процесса).

Следующий этап операции — мобилизация щитовидной железы. Мобилизация доли начинается с обработки полюсов (последовательность выделения полюсов зависит от конкретных анатомических особенностей). Выгоднее начинать мобилизацию доли с перевязки верхней щитовидной артерии.

Мы придерживаемся экстрафасциальной методики выделения щитовидной железы, соблюдая при этом несколько условий. При мобилизации нижнего полюса щитовидной железы очень важно увидеть возвратный нерв и околощитовидное тельце и только после этого перевязывать сосуды. Если в непосредственной близости к нижнему полюсу нерв не виден, то можно рассечь клетчатку

паратрахеальной области, тотчас дистальнее нижнего полюса доли, и выделить нерв на протяжении.

Во избежание возможной травмы возвратного нерва не следует накладывать кровоостанавливающие зажимы на сосуды железы. Предпочтительно выделить сосуд, подвести под него лигатуру и перевязать изолированно. Эти технические детали представляются нам чрезвычайно важными, так как позволяют избежать наиболее тяжелых послеоперационных осложнений.

Как и большинство хирургов, мы обычно прошиваем ткань щитовидной железы для удобства ее мобилизации и затем подтягиваем долю за эту лигатуру. Необходимо заметить, что прошивать можно только макроскопически неизмененную ткань железы, вне пальпируемого узла. Несоблюдение этого правила приводит к нарушению целостности опухолевого узла, особенно при резком потягивании за лигатуру, когда возможно ее прорезывание, и может быть причиной имплантационных метастазов.

В тех случаях, когда мобилизация латеральной поверхности доли вызывает технические затруднения, полезно пересечь перешеек и начать мобилизацию доли ретроградно, от перешейка. Разумеется, это возможно только при условии, что перешеек не изменен.

При больших размерах опухоли, которая уходит латерально и кзади и походит к стене пищевода, необходимо завести зонд в пищевод и только после этого выполнять мобилизацию опухоли, четко чувствуя пальцем стенку пищевода.

Операция Крайла производится по методике, разработанной Р. И. Вагнером [77]. При выполнении фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи считаем полезным в ряде случаев временно пересечь грудиноключично-сосцевидную мышцу. Пересекают одну (медиальную) или обе ножки у места прикрепления мышцы к грудице и ключице. Мышцу мобилизуют и откидывают вверх. В конце операции пересеченные концы ее сшивают. Это заметно облегчает выделение группы нижних яремных лимфатических узлов, особенно при задней их локализации (позади общей сонной артерии).

Регионарные метастазы папиллярного рака щитовидной железы часто поражают нижние паратрахеальные лимфатические узлы, которые располагаются вдоль возвратных нервов, иногда тесно связаны с нервом, но обычно не прорастают его. В таких

случаях надо взять нерв на провизорную лигатуру и попытаться отделить его от конгломерата узлов. Как правило, это удается без пересечения нерва. Паратрахеальные метастазы нередко наблюдаются с обеих сторон, особенно при расположении первичной опухоли в области перешейка или нижних полюсов. В таких случаях, если выполняется радикальная шейная лимфаденэктомия и больной соответствующим образом уложен на операционном столе, на стороне операции возвратный нерв, как правило, удастся выделить достаточно легко, но при мобилизации претрахеальной клетчатки легко травмируется возвратный нерв на противоположной стороне. Поэтому при необходимости мобилизации паратрахеальных узлов с другой стороны желательно изменять положение головы больного на операционном столе, а хирургу переходить на соответствующую сторону для выполнения этого этапа вмешательства. Мы пришли к такому выводу, анализируя собственные ошибки при удалении паратрахеальных и загрудинных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы.

Метастазы в загрудинные лимфатические узлы, как правило, могут быть удалены из шейного доступа. При положении больного с несколько запрокинутой головой, особенно после пересечения одной из грудиноключично-сосцевидных мышц, у места прикрепления к грудице и ключице, обычно удается подтянуть в рану конгломерат загрудинных лимфатических узлов. При такой методике у нас не было осложнений. Если метастазы в загрудинных лимфатических узлах располагаются низко в пределах переднего средостения (собственно медистинальные лимфатические узлы) и сопровождаются клиническими признаками компрессии средостения, то попытка удаления их из шейного доступа представляется очень опасной из-за возможного кровотечения. В подобной ситуации у одного из больных была произведена торакотомия. При этом возникли заметные трудности при выделении верхнего полюса узла.

Наши предыдущие исследования показывают, что хороший доступ к верхнему отделу переднего средостения дает Т-образная стернотомия [16]. Несомненно, однако, что показания к стернотомии при метастазах папиллярного рака щитовидной железы должны быть резко ограничены. Необходимость в таком доступе может возникнуть только при массивном поражении медиастии-

нальных узлов, когда нижний полюс конгломерата располагается ниже дуги аорты, а также при рецидивах заболевания.

Радикальность операции по поводу папиллярного рака щитовидной железы с метастазами в лимфатические узлы шеи в значительной мере определяется надежным удалением регионарных метастазов. Радикальная шейная лимфаденэктомия должна включать удаление всех групп регионарных лимфатических узлов (верхние, средние и нижние яремные, узлы заднего треугольника и паратрахеальные). При этом верхней границей удаляемого блока тканей должно быть заднее брюшко двубрюшной мышцы, латеральной границей — край трапецевидной мышцы и нижней границей — край ключицы. Неукоснительное выполнение всех этапов шейной лимфаденэктомии в пределах определенных анатомических границ является залогом хорошего отдаленного результата. Всякого рода уменьшение объема операции неминуемо ведет к рецидиву (рис. 17).

Нам кажется неоправданной рекомендация некоторых хирургов выполнять частичное иссечение клетчатки в паратра-

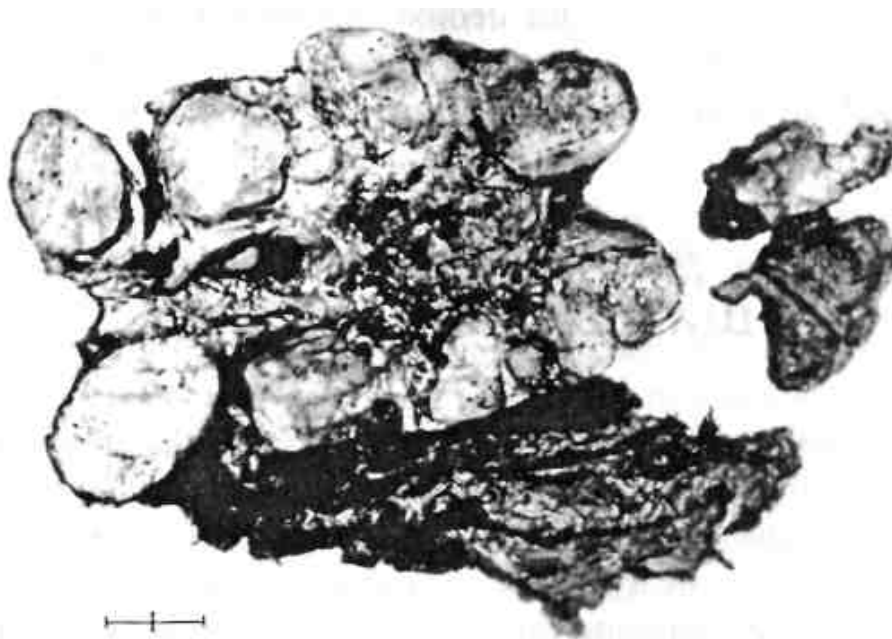


Рис. 17. Экстирпированная щитовидная железа и блок мягких тканей шеи (макропрепарат). Опухолевый узел в одной из долей железы. Метастазами поражена вся яремная группа лимфоузлов (верхние, средние и нижние).

хеальной области и по ходу сосудистых пучков шеи с профилактической целью. Такого рода вмешательство заведомо не-радикально, а возникающие после него рубцовые сращения заметно затрудняют выполнение, при необходимости, радикальной лимфаденэктомии.

Важнейшим условием гладкого заживления раны после операции по поводу рака щитовидной железы, особенно после обширных вмешательств, сопровождающихся отсепаровкой кожного лоскута на значительном протяжении (экстирпация щитовидной железы, радикальная шейная лимфаденэктомия), является ее надежное дренирование, которое обеспечивает плотное прилегание кожного лоскута ко дну раны. Мы придаем этому чрезвычайно большое значение. К ложу удаленной щитовидной железы или регионарных метастазов подводятся полиэтиленовые дренажи и производится вакуум-аспирация с помощью аппарата Боброва или специальных систем для отсасывания содержимого из раны.

Такая методика надежно предупреждает развитие инфекции в ране и некрозы кожи и сокращает пребывание больного в стационаре. После удаления дренажей, как правило, в дополнительной эвакуации жидкости нет необходимости. При таком ведении больных у нас за последние годы не было серьезных местных осложнений (нагноение раны, некроз кожных лоскутов).

РЕЦИДИВЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Анализ амбулаторной группы больных дифференцированным раком щитовидной железы красноречиво свидетельствует о том, что даже в таком крупном медицинском центре, каким является Санкт-Петербург, не существует единого мнения в отношении объема операции при опухолях этой локализации. Диапазон выполняемых оперативных вмешательств очень широк — от энуклеации опухоли до экстирпации щитовидной железы и двусторонней профилактической лимфаденэктомии с иссечением передней группы мышц и подкожной клетчатки («расширенная экстирпация» щитовидной железы по В. И. Колесову).

Единственным объективным методом оценки того или иного способа лечения любого заболевания, а злокачественных новообразований в особенности, являются отдаленные результаты. При этом, если для большинства злокачественных опухолей учитывается выживаемость больных, применительно к дифференцированным карциномам щитовидной железы важное значение приобретает не только продолжительность жизни, но и частота рецидивов и метастазов опухоли.

Другой аспект проблемы хирургического лечения дифференцированного рака щитовидной железы заключается в следующем. Нередко рак щитовидной железы не диагностируется до операции. Хирург делает экономную операцию, уверенный, что речь идет о доброкачественном заболевании (зоб или аденома). Срочное гистологическое исследование во время операции производится далеко не всегда, и только через 8-10 дней выясняется, что у больного карцинома щитовидной железы. К тому времени больной нередко уже выписан из стационара. В такой ситуации возникает несколько очень трудных вопросов:

- оперировать ли больного повторно;
- каков оптимальный срок для повторного вмешательства;
- в каком объеме должна быть выполнена повторная операция.

С такими вопросами постоянно сталкивается врач на поликлиническом приеме в специализированном онкологическом учреждении. Больные приходят на консультацию через 2-3 нед после операции с неокрепшим рубцом, иногда с инфильтратом в рубце. В такой ситуации одинаково трудно решиться на повторную операцию и отказаться от нее. Данные литературы по этому вопросу противоречивы. Это объясняется прежде всего тем, что не существует единой точки зрения на то, что же считать радикальным вмешательством при раке щитовидной железы. Не вызывает сомнений, что энуклеация опухоли и частичная резекция доли не должны производиться при опухолях щитовидной железы и выполнение такой операции является грубой тактической ошибкой. А как быть с больным, которому удалена доля? Необходимость повторного оперативного вмешательства всегда очень тягостно воспринимается больным, но не это главное. Повторные операции на щитовидной железе опасны развитием тяжелых послеоперационных осложнений [88, 131].

Не менее важен вопрос об оптимальных сроках повторного вмешательства. Сторонники ранних повторных вмешательств рекомендуют производить повторную операцию тотчас после установления факта, что первая операция была недостаточно радикальной по объему. Существует и другая точка зрения, согласно которой вопрос о повторной операции следует решать не ранее чем через 3-4 мес после первой операции. Обобщив большой опыт МНИОИ им. П. А. Герцена, В. И. Чиссов и соавт. [88] пришли к выводу, что при отсутствии клинических признаков рецидива вообще не следует спешить с повторным оперативным вмешательством, и рекомендуют в таких случаях наблюдение.

По данным этих авторов, при повторной операции рак в оставшейся после первого вмешательства ткани щитовидной железы выявлен только у 61,6% больных. Повторные операции должны иметь четкие показания — признаки рецидива, желательно цитологически подтвержденного. Если при УЗИ в оставшейся ткани щитовидной железы определяется узел, необходима ТАБ этого узла.

И, наконец, третий вопрос — об объеме повторной операции. Здесь не может быть однозначного ответа, поскольку объем повторной операции зависит от характера первого вмешательства. Важен принцип: нужно ли в таких случаях всегда стремиться к экстирпации щитовидной железы, или можно ограничиться более экономным вмешательством.

Из 525 больных дифференцированным раком щитовидной железы, оперированных в НИИ онкологии им проф. Н. Н. Петрова, у 164 (31,2%) операция была вызвана рецидивом заболевания. Таким образом, 1/3 больных дифференцированным раком щитовидной железы были госпитализированы в связи с рецидивом заболевания. У подавляющего большинства этих больных (85,4%) опухоль имела папиллярное строение, и у 14,6% пациентов были фолликулярные карциномы. В целом, в группе больных папиллярным и фолликулярным раком доля поступивших по поводу рецидива опухоли была примерно одинаковой (соответственно 30% и 33%).

Практически 1/2 больных (46%) были госпитализированы в течение года после первой операции, а в течение первых 3 лет после первого вмешательства поступили 68% больных. Учитывая медленный темп роста дифференцированных карцином щитовидной

железы, можно утверждать, что у больных, которые повторно оперированы в столь ранние сроки, речь идет не об истинном рецидиве опухоли, а о последствиях нерадикального первого вмешательства.

Если сроки выявления признаков рецидива были одинаковыми у больных папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы, то характер рецидива в обеих группах был различным. У 85% больных сосочковым раком вторая операция включала удаление регионарных метастазов, а у 62% пациентов заключалась только в лимфаденэктомии. У подавляющего большинства больных фолликулярным раком повторная операция была связана с рецидивом первичной опухоли. Следует отметить, что такое соотношение сохраняется и среди больных, которые поступили в более поздние сроки после первого оперативного вмешательства. У больных папиллярным раком щитовидной железы повторные вмешательства, произведенные в отдаленные сроки после первой операции (от 2 до 19 лет), в 84% наблюдений включали удаление регионарных метастазов.

Таким образом, особенности роста и метастазирования дифференцированных карцином щитовидной железы существенно влияют на частоту и характер рецидива заболевания.

Анализ наших наблюдений показывает, что при папиллярном раке щитовидной железы необходимость повторного вмешательства в подавляющем большинстве случаев, независимо от давности первой операции, связана не с истинным рецидивом заболевания, а с дефектом первой операции. Ошибки допускаются главным образом в отношении регионарных метастазов. Последние нередко не диагностируются до операции и не выявляются во время операции, так как не производится надлежащая ревизия зон регионарного метастазирования. Естественно, может возникнуть вопрос: быть может, у этих больных к моменту первой операции регионарные лимфатические узлы не были увеличены и им нужна была профилактическая лимфаденэктомия? Мы можем ответить на этот вопрос отрицательно. У всех больных, которым радикальная шейная лимфаденэктомия понадобилась в течение года после первой операции, к моменту первого вмешательства уже были пальпируемые регионарные метастазы. Об этом свидетельствуют анамнестические данные (как правило, больные знают о существовании увеличенных узлов на шее). Кроме того,

темп роста папиллярных карцином исключает возможность появления пальпируемых метастатических узлов в течение нескольких месяцев. Примером ошибочной тактики в отношении дифференцированного рака щитовидной железы может быть следующее наблюдение.

Больная З., 29 лет, поступила в НИИ онкологии в январе 1979 г. с жалобами на опухоль на боковой поверхности шеи справа. Больна с 1976 г., когда был диагностирован зоб. 4.03.77 г. оперирована в одном из областных диспансеров. Произведена энуклеация узла в правой доле и резекция левой доли щитовидной железы. Гистологическое заключение: сосочковая аденокарцинома. После операции проведен курс лучевой терапии (телегамматерапия), получила на правую половину шеи 41 Гр. В конце курса лучевой терапии больная сама заметила узел на шее справа, под грудиноключично-сосцевидной мышцей, в нижней трети. С декабря 1977 г. по апрель 1978 г. получила 4 курса химиотерапии (дийодбензотеф, суммарная доза 13,5). В апреле 1978 г. проведен второй курс телегамма-терапии на правую половину шеи (40 Гр).

В июне 1977 г. больная признана инвалидом II группы. После проведенного лечения резко увеличилась масса тела, развилась аменорея.

При поступлении состояние удовлетворительное, ожирение (рост — 163 см, масса тела — 92 кг). Окрепший послеоперационный рубец на передней поверхности шеи. Правая доля щитовидной железы не пальпируется, левая — мягкая, без узлов. Справа, кпереди от грудиноключично-сосцевидной мышцы в верхней трети плотный гладкий узел 2х1 см, в нижней трети под мышцей — конгломерат плотных узлов 4х5 см. Радионуклидное исследование (⁹⁹Tc-пертехнетат): правая доля обычных размеров, максимумом накопления нуклида. Левая доля резко деформирована. Лимфоузлы препарат не накапливают.

25.01.79 г. -- операция: ревизия щитовидной железы, удаление правой доли и перешейка, операция Крайла справа. При ревизии выяснилось следующее: правая доля небольшая, в верхнем полюсе ее плотный узел диаметром около 1 см. Большая часть левой доли отсутствует, имеется участок ткани только в области верхнего полюса.

Гистологическое заключение: папиллярно-фолликулярный рак с метастазами в лимфоузлы.

Таким образом, при первой операции больной была произведена резекция левой доли щитовидной железы, удален мета-

статический узел справа; надлежащая ревизия щитовидной железы и зоны регионарных метастазов не была выполнена. На следующем этапе ошибка заключалась в проведении двух курсов лучевой терапии и повторных курсов химеотерапии безо всяких к тому показаний. У больной был дифференцированный рак щитовидной железы. Эти опухоли не чувствительны к лучевой и химиотерапии. Таким образом, необходимость повторной операции у этой больной была вызвана явно нерадикальным первым вмешательством.

Анализ причин возникновения регионарных рецидивов после частичных лимфаденэктомий по поводу метастазов папиллярного рака щитовидной железы показывает, что основная ошибка заключается в том, что удаляются только увеличенные, явно пораженные метастазами лимфатические узлы. Обычно это одна какая-то группа регионарных лимфатических узлов, наиболее часто — нижние яремные лимфатические узлы. При удалении клетчатки с лимфатическими узлами вдоль внутренней яремной вены верхняя граница удаляемого блока не всегда доходит до уровня бифуркации общей сонной артерии и в результате не удаляется группа верхних яремных лимфатических узлов, которые поражаются метастазами достаточно часто. Другая группа метастазов, которые чаще всего являются причиной развития регионарного рецидива, — это метастазы в паратрахеальных и (реже) в загрудинных лимфатических узлах. Паратрахеальные метастазы клинически обычно никак не проявляются, и если во время операции не производится ревизия паратрахеальной области, то они не диагностируются. Такая же ошибка допускается в отношении загрудинных метастазов.

Что касается объема операции на самой щитовидной железе, то наиболее частая ошибка, приводящая к рецидиву опухоли, заключается в выполнении частичной резекции доли или энуклеации опухолевого узла. В таких случаях повторное оперативное вмешательство неизбежно.

У 20% больных причиной повторной операции были имплантационные метастазы опухоли в мягкие ткани шеи. Такого рода метастазы обычно расцениваются как рецидив первичной опухоли. Однако опухолевые узлы в подобных случаях располагаются в толще или между претрахеальными мышцами, в подкожной клетчатке переднего отдела шеи вблизи послеоперационного рубца,

но всегда вне ложа удаленной щитовидной железы. Причиной развития имплантационных метастазов являются технические погрешности при выполнении первой операции, которые приводят к нарушению целостности опухоли, раздавливанию ее и рассеиванию в зоне операции. Наиболее часто повреждение опухоли связано с ее прошиванием при мобилизации пораженной доли железы. Другая наиболее характерная техническая ошибка заключается в плохом доступе. При небольшом разрезе в узкой, глубокой ране мобилизация опухоли неизбежно сопровождается ее травмированием. Возможно повреждение как первичной опухоли, так и регионарных метастазов.

Следует отметить, что имплантационные метастазы рака щитовидной железы всегда множественные, рассеянные в зоне операции и нередко являются причиной повторных (множественных) оперативных вмешательств. Один из наблюдаемых нами больных на протяжении 5 лет трижды был оперирован по поводу имплантационных метастазов папиллярного рака. Надо подчеркнуть, что локализация, распространение имплантационных метастазов по понятным причинам лишены какой-то закономерности. Поэтому невозможно представить оптимальный объем операции, которая гарантировала бы от нового рецидива. Именно этим объясняется необходимость повторных вмешательств по поводу имплантационных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы.

Профилактикой подобных метастазов может быть только аккуратное выполнение первой операции.

Обследование больных с рецидивом рака щитовидной железы имеет определенные особенности. Прежде всего, оценивая состояние больного, характер и размеры рецидива и планируя операцию, врач должен иметь четкое представление об объеме первого вмешательства. В связи с этим возникает вопрос об обозначении (терминологии) оперативных вмешательств на щитовидной железе. К сожалению, эти понятия не унифицированы, и такой термин, как «резекция щитовидной железы», мало что говорит об истинном объеме операции. Надо заметить, что вопрос об унификации названий оперативных вмешательств на щитовидной железе обсуждался на Международном симпозиуме в Лейдене в марте 1987 г. Были приняты следующие названия:

- тотальная лобэктомия (удаление половины щитовидной железы) ;
- тотальная тиреоидэктомия (удаление всей железы);
- почти тотальная лобэктомия и почти тотальная тиреоидэктомия (удаление доли или всей железы с оставлением 1-2 г ткани);
- субтотальная лобэктомия и субтотальная тиреоидэктомия (удаление большей части доли железы с оставлением участка ткани, равного кончику одного пальца).

Предложенную классификацию вряд ли можно считать удачной, особенно в отношении таких понятий, как «почти тотальная» и «субтотальная» лобэктомия или тиреоидэктомия. Вероятно, вообще трудно учесть все возможные варианты оперативных вмешательств. Кроме того, принятые у нас в стране названия операций на щитовидной железе привычны и их не следует менять. Нам представляется, что выход из положения не во введении новых терминов. Необходимо только в случаях, когда речь идет о частичной резекции (доли или железы), в названии операции четко отмечать, что удалено и какая часть железы оставлена.

Объективные данные об объеме ранее выполненной операции могут помочь в решении важного вопроса — рецидив у больного опухоли или компенсаторная гиперплазия оставшейся ткани щитовидной железы. Для решения этого вопроса используется и УЗИ. При невозможности получить необходимые сведения об объеме операции показано радионуклидное сканирование щитовидной железы. Это исследование дает представление об объеме функционирующей тиреоидной ткани.

Для определения лечебной тактики при признаках рецидива рака щитовидной железы необходимо знать морфологическое строение опухоли. Если имеющаяся по этому поводу информация недостаточна и нет возможности пересмотреть микропрепараты удаленной опухоли, то необходима пункционная биопсия рецидивного узла. Больной с рецидивом рака щитовидной железы должен быть осмотрен оториноларингологом, чтобы оценить состояние голосовой щели (подвижность голосовых складок) и подскладочного пространства. Ограничение подвижности или неподвижность голосовой складки вследствие пареза соответствующего возвратного нерва необходимо учитывать анестезиологу, так как возможно сужение и смещение голосовой щели и в связи

с этим затруднения при интубации, и хирургу, который должен особенно щадить оставшийся возвратный нерв во избежание острых расстройств дыхания после операции.

Важно провести рентгенологическое обследование больного с рецидивом рака щитовидной железы. Сначала производится обычная рентгенография грудной клетки, поскольку наличие метастазов опухоли в легких принципиально меняет план лечения. В силу анатомического положения рецидивы опухоли щитовидной железы обычно тесно связаны со стенкой трахеи, а часто и с пищеводом. В связи с этим необходима томография трахеи и рентгеноскопия пищевода. Томография шейного и верхнегрудного отдела трахеи дает возможность оценить состояние последней (девиация, сужение просвета, четкость контуров), а также может свидетельствовать об уровне нижнего полюса опухоли (при частично загрудинном расположении) или о наличии медиастинальных метастазов. Контрастирование пищевода может указать на связь опухоли с его стенкой (девиация пищевода). При наличии клинико-рентгенологических признаков вовлечения в процесс трахеи и пищевода показаны трахеоскопия и эзофагоскопия.

Лечение рецидива дифференцированного рака щитовидной железы предполагает выбор лечебной тактики применительно к больным с истинными рецидивами заболевания, а также к более многочисленной группе пациентов, оперированных заведомо нерадикально. В отношении этой последней группы больных наиболее трудным является выбор времени и объема повторного вмешательства.

Относительно времени выполнения второй операции мы придерживаемся следующей тактики. Если при первой операции удалена только первичная опухоль, а регионарные метастазы не удалены, или если удалены только регионарные метастазы, а первичная опухоль не удалена, то повторное оперативное вмешательство должно производиться возможно раньше. В таких случаях при выборе срока для второй операции мы руководствуемся состоянием больного и состоянием послеоперационной раны. Обязательным условием для выполнения повторного оперативного вмешательства должно быть отсутствие инфекции в ране. Как правило, в таких случаях повторная операция производится через 3-4 нед после первой.

При отсутствии клинических признаков рецидива вопрос о повторной операции после нерадикального вмешательства следует решать не раньше чем через 1-2 мес. При наличии выраженных воспалительных явлений в ране (отек, инфильтрация) повторное вмешательство желательно отложить до полного стихания воспалительного процесса. Выполнение операции в таких условиях очень опасно по следующим причинам:

- отек и инфильтрация затрудняют ревизию и не дают возможности объективно оценить оставшуюся ткань щитовидной железы;
- в инфильтрированных тканях трудно сохранить возвратные нервы и околощитовидные железы, опасность повреждения которых резко возрастает.

Необходимость ревизии паратрахеальной области и верхнего отдела переднего средостения в условиях инфицированной раны может привести к тяжелым послеоперационным инфекционным осложнениям, вплоть до гнойного медиастинита. Опасность этого особенно велика у детей.

Несомненно, одним из наиболее спорных и трудных вопросов является выбор оптимального объема оперативного вмешательства при рецидивах дифференцированного рака щитовидной железы. Разумеется, не может быть стандарта, универсального решения. Выбор объема операции прежде всего зависит от того, что было сделано при первом вмешательстве. Мы придерживаемся следующей тактике.

Если при первой операции была произведена энуклеация опухоли или резекция доли и рецидив возник в остатках этой удаленной доли, а при ревизии нет признаков поражения другой доли и нет регионарных метастазов на стороне непораженной доли, то можно ограничиться удалением пораженной доли, перешейка (при выраженном перешейке) и медиального отдела другой доли (субтотальная резекция).

Если при ревизии щитовидной железы обнаружены изменения в обеих долях, или имеются регионарные метастазы на стороне непораженной доли, или есть отдаленные метастазы и предполагается лечение радиоактивным йодом, то показана экстирпация щитовидной железы.

При наличии регионарных метастазов на стороне первичной опухоли при отсутствии признаков рецидива первичной опухоли можно ограничиться радикальной лимфаденэктомией.

Если при первой операции удалены только регионарные метастазы и имеется ограниченный опухолевый узел, не выходящий за пределы доли, и отсутствуют изменения в другой доле и регионарные метастазы на противоположной стороне, у молодых пациентов производится удаление пораженной доли и перешейка (гемитиреоидэктомия), а у пожилых, особенно у мужчин, — предпочтительнее субтотальная резекция щитовидной железы.

При наличии клинических признаков рецидива рака щитовидной железы прежде всего возникает вопрос о выполнимости радикального оперативного вмешательства, возможность которого в значительной степени зависит от того, в какой степени вовлечены в опухолевый процесс трахея, пищевод и элементы сосудисто-нервного пучка шеи.

При операциях по поводу рецидива рака щитовидной железы очень важен хороший доступ, позволяющий произвести надлежащую ревизию всех отделов железы. Для этого производится широкий воротниковый разрез, достигающий до латеральных краев обеих грудиноключично-сосцевидных мышц с иссечением старого послеоперационного рубца. Кожный лоскут вместе с подкожной мышцей отсепааровывают вверх, до уровня верхнего края щитовидного хряща. При необходимости выполнения лимфаденэктомии кожный разрез продлевают вдоль наружного края соответствующей грудиноключично-сосцевидной мышцы до сосцевидного отростка.

Выделение щитовидной железы при повторном вмешательстве может быть затруднено из-за рубцовых сращений, которые особенно выражены, если при первой операции претрахеальные мышцы пересекались на одном уровне с разрезом кожи. В таких случаях кожный рубец нередко фиксирован к подлежащим мышцам, а последние — к ткани железы. Рубцовая ткань может имитировать прорастание опухоли в мышцы и затруднять ориентировку. В такой ситуации следует подойти к щитовидной железе через неизмененные мышцы, которые необходимо пересечь выше и ниже видимой рубцовой ткани, а отрезок мышц, фиксированный к щитовидной железе, удалить вместе с последней.

При выполнении частичных резекций щитовидной железы во избежание повреждения возвратных нервов и околощитовидных желез обычно оставляют ткань железы в заднелатеральном ее от-

деле (задняя пластинка) или в области одного из полюсов, чаще верхнего. В связи с этим рецидивная опухоль располагается, как правило, очень латерально и кзади относительно передней поверхности трахеи. Такая опухоль бывает интимно связана со стенкой трахеи и пищевода.

Следует отметить, что при рецидивах дифференцированного рака щитовидной железы опухоль очень редко прорастает стенку трахеи и имеющиеся даже выраженные сращения обычно удается разделить острым путем. В таких случаях целесообразно начать мобилизацию щитовидной железы со стороны здоровых тканей — выделить неизмененную долю или перешеек, мобилизовать их или пересечь, подойти к передней поверхности трахеи и только затем отделить опухоль от трахеи. Настойчивое старание начать мобилизацию опухоли с ее заднелатеральной поверхности может привести к повреждению стенки пищевода или мембра-нозной поверхности трахеи. Мы дважды наблюдали такое осложнение. Дефект в стенке трахеи был ушит.

Если при рентгенологическом исследовании выявлена связь опухоли со стенкой пищевода или такая связь обнаружена во время операции, то тотчас после интубации трахеи или во время операции необходимо ввести в пищевод толстый зонд. Благодаря зонду пищевод отчетливо контурируется, что позволяет отделить его от опухоли, и предупреждает возможность случайного повреждения. При этом, если опухоль подрастает к стенке пищевода, приходится резецировать его мышечный слой, не повреждая слизистую оболочку. Мы были вынуждены резецировать часть мышечного слоя при операциях по поводу рецидива рака щитовидной железы у 5 больных. У 2 из них в дальнейшем образовался дивертикул на месте резекции, без признаков дисфагии.

Со стенкой пищевода может быть связана не только рецидивная опухоль щитовидной железы, но и ее регионарные метастазы. Следует заметить, что при выполнении шейной лимфаденэктомии в положении больного с несколько запрокинутой и повернутой в здоровую сторону головой нарушаются нормальные анатомические взаимоотношения, особенно выраженные при значительных по размеру метастатических узлах. При этом пищевод смещается несколько кнаружи и кпереди и лежит практически параллельно трахее. При значительном поражении метаста-

зами паратрахеальных лимфатических узлов последние располагаются в трахеопищеводной борозде и нередко тесно связаны со стенкой пищевода. В связи с этим возникает реальная опасность его повреждения.

При оперативном вмешательстве по поводу рецидива рака щитовидной железы резко возрастает опасность повреждения возвратных нервов и околощитовидных желез. При рецидивах первичной опухоли щитовидной железы возвратный нерв может быть припаян к задненаружной поверхности опухолевого узла и плохо дифференцируется среди рубцов. В такой ситуации можно выделить нерв дистальнее нижнего полюса опухоли, взять на провизорную лигатуру или резиновую держалку и затем постепенно освободить на всем протяжении от опухоли. Этот прием дает возможность выделить нерв в тех случаях, когда опухоль не прорастает его.

Повреждение возвратного нерва возможно и при выполнении шейной лимфаденэктомии. При поражении метастазами нижних паратрахеальных метастатических узлов последние обычно тесно прилежат к стволу нерва. Выделив нерв на свободном от метастазов участке и взяв его на держалку, как правило, удастся достаточно легко отделить его от конгломерата метастатических узлов. В таких случаях не следует спешить с пересечением нерва, не попытавшись сохранить его.

Когда источником рецидива является верхний полюс щитовидной железы, опухолевый узел может быть интимно связан с мышцами и даже хрящами гортани. В таких случаях при выделении опухоли возникает опасность повреждения верхнего гортанного нерва и, как следствие, парез надгортанника. Мы наблюдали такое осложнение у 4 больных. Парез надгортанника приводит к нарушению акта глотания, возникает опасность аспирационной пневмонии, особенно реальная у пожилых пациентов. Во избежание такого осложнения следует пересекать мышцы гортани ближе к опухолевому узлу, небольшими порциями без предварительного наложения кровоостанавливающих зажимов. В подобной ситуации, при мобилизации большого рецидивного опухолевого узла, подраставшего к мышцам гортани, мы однажды повредили стенку глотки. Дефект не был замечен. Образовался глоточный свищ, который самостоятельно закрылся в течение 2 нед после операции. Больному не был

введен зонд в пищевод, и, возможно, поэтому повреждение стенки глотки осталось незамеченным во время операции.

При операциях по поводу рецидива рака щитовидной железы может возникнуть необходимость в наложении трахеостомы (наличие дефекта в стенке трахеи, двусторонний парез возвратных нервов). Трахеостома, конечно, является источником инфекции, которая очень опасна при наличии обширной раны на шее. Известно, что залогом заживления раны после экстирпации щитовидной железы и особенно шейной лимфаденэктомии, которые сопровождаются обширной отслойкой кожных лоскутов, является хорошее прилежание последних к дну раны. Такого положения можно добиться только с помощью вакуум-дренирования. При необходимости наложения трахеостомы обеспечить герметичность в ране в подобной ситуации можно, если трахеотомическую канюлю вводить через дополнительный разрез в кожном лоскуте, выше операционного разреза. Дополнительный разрез должен соответствовать размеру трахеотомической канюли и находиться точно напротив отверстия в трахее. Этот простой прием облегчает уход за трахеостомой и надежно предупреждает инфицирование раны.

Повторные оперативные вмешательства по поводу регионарных метастазов рака щитовидной железы (регионарный рецидив) часто бывают затруднены вследствие рубцовых сращений в области сосудисто-нервного пучка, особенно выраженных в нижней трети шеи. Вследствие рубцовых сращений метастатические узлы могут быть интимно связаны со стенкой внутренней яремной вены, что делает затруднительным их выделение без повреждения стенки вены. Выделение ствола общей сонной артерии, как правило, не представляет больших трудностей. Это обстоятельство позволяет рекомендовать оперативное вмешательство даже после многократных попыток удаления регионарных метастазов. Мы оперировали больную, у которой до того было произведено 5 операций, и выполненная в НИИ онкологии операция Крайла была б-й и прошла без осложнений.

При выполнении операции Крайла после предшествовавших попыток лимфаденэктомии особенно большие технические трудности, как уже было отмечено, могут встретиться при перевязке дистального отрезка внутренней яремной вены. В таких случаях полезно не упорствовать на этом этапе операции и начать

выделение блока удаляемых тканей ретроградно, сверху, от сосцевидного отростка или мобилизовать клетчатку бокового треугольника, выделить латеральный и медиальный края блока, после этого удастся подтянуть весь блок мягких тканей вверх и мобилизовать стенку вены в самом дистальном ее отделе, ниже рубца. Принципиально важно начать выделение элементов сосудисто-нервного пучка в неизмененных тканях, без рубцов. При этом прежде всего следует убедиться в том, что общая сонная артерия может быть отделена от опухоли на всем протяжении.

В заключение следует отметить, что оперативные вмешательства по поводу рецидивов дифференцированного рака щитовидной железы прогностически благоприятны. По нашим данным, среди больных, оперированных по поводу рецидива папиллярного рака щитовидной железы, 5-летняя выживаемость составила 92%. Это позволяет расширить показания к подобного рода вмешательствам.

Нет трудных операций. Есть операции плохо спланированные.

Р. Гросс

РАСШИРЕННЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПРОРАСТАЮЩЕМ СТЕНКУ ТРАХЕИ

Как это ни парадоксально, но необходимость расширенных, оперативных вмешательств с резекцией шейного отдела трахеи возникает именно при дифференцированных карциномах щитовидной железы, преимущественно при рецидивах опухоли. Объясняется это следующими обстоятельствами. При частичных резекциях щитовидной железы (субтотальная резекция доли или субтотальная тиреоидэктомия) хирурги обыкновенно оставляют либо пластинку ткани в области задней поверхности доли, либо один из полюсов, чаще верхний. Естественно, что именно эти участки ткани щитовидной железы и являются источником рецидива опухоли, и в силу своего анатомического положения растущая опухоль подрастает к стенке трахеи, а затем и прорастает ее, мышцы и хрящи гортани, а реже и стенку пищевода.

Вопрос о показаниях и методике расширенных оперативных вмешательств при раке щитовидной железы изучен мало. В большинстве случаев хирурги воздерживаются от выполнения операции при прорастании опухоли в трахею, гортань либо ограничиваются нерадикальным вмешательством, оставляя пластинку опухоли на стенке этих органов в расчете на последующую лучевую терапию. В такой ситуации лучевая терапия (^{131}I) может быть успешной преимущественно у молодых пациентов, страдающих фолликулярным раком или имеющих опухоли смешанного строения со значительным фолликулярным компонентом.

Между тем при дифференцированных карциномах щитовидной железы медленный темп роста опухоли сохраняется даже при рецидивах, которые в течение длительного времени носят «местный» характер и, во всяком случае, не выходят за пределы шеи. Около $1/3$ больных папиллярным раком щитовидной железы умирает, не имея отдаленных метастазов. Примечательно, что одной из наиболее частых причин гибели больных является обструкция трахеи. В связи с этим существует ряд сторонников расширенных оперативных вмешательств как при первичных дифференцированных карциномах щитовидной железы, так и при рецидивах этих опухолей [79, 124].

Надо заметить, что опыт подобного рода вмешательств у большинства клиницистов пока невелик. На этом фоне особенно впечатляющи успехи японских хирургов. Так, Т. Ichihara и соавт. в 1978 г. сообщили об успешном лечении 11 больных папиллярным раком щитовидной железы, у которых опухоль прорастала стенку трахеи. В 1982 г. они опубликовали результаты лечения уже 24 больных, которым была выполнена циркулярная резекция трахеи (резецировано от 3 до 10 (!) колец трахеи) с последующим анастомозом конец в конец. Из этих 24 пациентов 17 человек живы в сроки от 3 до 8 лет, в том числе 13 — без признаков рецидива заболевания [124].

Несомненно, что принципиально целесообразность таких расширенных операций при дифференцированных карциномах щитовидной железы не вызывает в настоящее время никаких сомнений. Проблему представляет техническая сторона таких вмешательств, возможность восстановления целостности трахеи. Небольшие окончатые дефекты трахеи могут быть ушиты поперечными швами или закрыты претрахеальными мышцами и кожным лоску-

том. Проблемой является закрытие больших окончатых дефектов, которые составляют $1\frac{1}{2}$ или $\frac{3}{4}$ ее окружности и захватывают по длиннику 5-6 см и более, а также восстановление целостности трахеи при ее циркулярной резекции.

В НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова расширенные операции по поводу дифференцированного рака щитовидной железы, прорастающего стенку трахеи, были выполнены у 6 больных.

Как видно из табл. 6, 2 больным была произведена окончатая резекция трахеи, а 4 остальным — циркулярная резекция. Только в 1 случае был наложен анастомоз конец в конец. Это наблюдение заслуживает внимания.

Больной Р., 19 лет, поступил в НИИ онкологии в декабре 1978 г. с жалобами на наличие опухоли на шее, одышку, усиливающуюся при физической нагрузке. Болен с 10-летнего возраста, когда мать заметила увеличенные узлы на шее справа. Лечился дома тепловыми процедурами. В апреле 1977 г. был оперирован в областной больнице, произведена резекция правой доли щитовидной железы, часть опухоли оставлена на стенке трахеи.

Гистологическое заключение: папиллярно-фолликулярный рак щитовидной железы. Начат курс послеоперационной лучевой терапии, который прекращен через 6 сеансов (больной сам прекратил лечение).

При поступлении в НИИ онкологии состояние удовлетворительное. Справа паратрахеально в проекции доли щитовидной железы определялась плотная опухоль, которая спускалась по боковой стенке трахеи до яремной вырезки. Опухоль не смещается. На рентгенограммах грудной клетки и томограммах трахеи определяется небольшое смещение средостения влево. Шейный отдел трахеи оттеснен влево. Просвет трахеи в среднешейном отделе сужен за счет бугристой инфильтрации правой ее стенки на протяжении 4 см. Правая доля щитовидной железы увеличена с горизонтальными полиморфными обызвествлениями. При контрастном исследовании пищевода выявляется полициклическое вдавление по его передне-правой стенке на протяжении 5 см. Пройодимость по пищеводу не нарушена. Трахеоскопия: дистальнее голосовой щели определяется выпячивание слизистой оболочки по задней и правой боковой стенкам трахеи. Слизистая оболочка гиперемирована, не изъязвлена. Признаков прорастания опухоли нет.

В результате обследования поставлен диагноз: рецидив рака щитовидной железы (состояние после нерадикальной операции), врастающий в стенку трахеи и стенозирующий ее просвет.

Таблица 6

**Общая характеристика больных
дифференцированным раком щитовидной железы,
перенесших расширенные оперативные вмешательства
с резекцией шейного отдела трахеи**

Пол	Возраст (годы)	Диагноз	Объем операции	Морфологи- ческое строе- ние опухоли
м	19	Рецидив рака щитовидной железы с метастазами в лимфоузлы шеи	Расширенная экстирпация щитовидной железы с резекцией перстневидного хряща, циркулярная резекция 5 колец трахеи с анастомозом «конец в конец», модифицированная шейная лимфаденэктомия	Папиллярно-фолликулярный рак
м	39	Рецидив рака щитовидной железы	Расширенная экстирпация щитовидной железы, циркулярная резекция трахеи и части перстневидного хряща	Папиллярно-фолликулярный рак
м	62	Рецидив рака щитовидной железы	Экстирпация гортани, циркулярная экстирпация оставшейся ткани щитовидной железы	Фолликулярный рак
м	28	Рецидив рака щитовидной железы, растущий в трахею	Расширенная экстирпация щитовидной железы с окончательной резекцией 5 колец трахеи; двусторонняя шейная лимфаденэктомия	Папиллярно-фолликулярный рак
ж	42	Рецидив рака щитовидной железы, растущий в трахею	Расширенная экстирпация щитовидной железы	Фолликулярный рак
ж	57	Рецидив рака щитовидной железы, растущий в трахею	Расширенная экстирпация щитовидной железы с циркулярной резекцией 5 колец трахеи и дуги перстневидного хряща	Фолликулярный рак

18.12.78 г. — операция. При ревизии обнаружено, что опухоль врастает в правую боковую стенку трахеи на протяжении 3 см по длине и половине окружности трахеи по ширине. Окончатая резекция трахеи признана невыполнимой. Произведена экстирпация щитовидной железы с циркулярной резекцией шейного отдела трахеи вместе с перстневидным хрящом и нижними рожками щитовидного хряща. В дистальном направлении трахея резецирована на протяжении 5 колец. Тупо мобилизован оставшийся дистальный отрезок шейного отдела трахеи и наложен анастомоз между трахеей и гортанью по типу «конец в конец». Во время операции было впечатление, что большого натяжения нет и анастомоз герметичен. Далее выполнена модифицированная шейная лимфаденэктомия справа (грудиноключично-сосцевидная мышца сохранена, но резецирована передняя лестничная мышца, в которую врастал метастатический узел).

Послеоперационный период протекал тяжело, осложнился гнойным расплавлением передней стенки анастомоза, гнойно-некротическим трахеобронхитом и аррозивным кровотечением, которое и явилось непосредственной причиной гибели больного на 5-е сутки после операции.

Осмысливая это наблюдение ретроспективно, надо признать, что мы недооценили опасность наложения анастомоза «конец в конец» в создавшейся ситуации. Прежде всего, явно недостаточной была мобилизация дистального отрезка трахеи. Далее, пришлось резецировать хрящи гортани. По мнению Т. Ichihara [124], резекция перстневидного хряща является серьезнымотягощающим фактором при расширенных экстирпациях щитовидной железы. Это объясняется тем, что в результате резекции перстневидного хряща гортань теряет опору и суживается. Кроме того, при иссечении хрящей гортани повреждаются верхнегортанные нервы, развивается стеноз гортани. При признаках стеноза гортани Т. Ichihara широко пользуется фенестрацией шейного отрезка трахеи по методу Roskey с подшиванием краев дефекта трахеи к коже. По мнению автора, эта операция позволяет избежать дополнительной нагрузки на область анастомоза, которая возникает при наложении обычной трахеостомы.

При следующей экстирпации щитовидной железы и циркулярной резекции трахеи мы воздержались от одномоментной реконструкции трахеи. Операция закончилась формированием трахеостомы и ларингостомы. В дальнейшем в ЛОР-отделении НИИ онкологии больной произведена кожная пластика ларингостомы

и трахеостомы с прекрасным функциональным результатом. Пациентка наблюдается в течение 15 лет после операции.

Из 5 выписанных из стационара больных, перенесших экстирпацию щитовидной железы с резекцией шейного отдела трахеи, в отдаленные сроки умер 1 больной. Остальные 4 живы в сроки от 3 до 15 лет.

Наш небольшой клинический опыт убеждает в целесообразности выполнения расширенных экстирпаций щитовидной железы с резекцией трахеи при дифференцированных карциномах. Нужно накапливать опыт выполнения этих вмешательств. В прогностическом плане расширенные экстирпации щитовидной железы вселяют большие надежды. Наиболее трудной и злободневной задачей, конечно, является разработка методов пластического замещения дефектов трахеи. Разумеется, при циркулярных резекциях трахеи идеальным является наложение анастомоза конец в конец. Однако эти операции технически не всегда выполнимы из-за возникающего натяжения в области анастомоза. Т. Ichihara и соавт. [124] считают, что можно значительно мобилизовать концы трахеи путем продольного рассечения ее стенок. Авторы считают возможным наложение анастомоза «конец в конец» даже после иссечения 10 (!) колец трахеи.

Все известные методы протезирования трахеи с использованием аутооттрансплантантов и протезов из небиологических материалов, к сожалению, не дали пока желаемых результатов. В связи с этим применительно к высокодифференцированным карциномам щитовидной железы с вовлечением в процесс стенки трахеи в настоящее время перспективными представляются методики окончательных резекций трахеи с последующей кожной пластикой.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При определении гистологического типа опухоли щитовидной железы мы пользовались Международной гистологической классификацией (ВОЗ, 1980). Несмотря на то что папиллярные раки составляют самую значительную группу злокачественных новооб-

разований щитовидной железы, морфологическая трактовка их часто вызывает значительные трудности, которые объясняются, с одной стороны, высокой степенью дифференцировки клеток, а с другой — неоднородностью структуры опухоли. Так, папиллярные опухоли, кроме сосочковых элементов, часто содержат фолликулярные, а иногда и солидные структуры. Соотношение папиллярных и фолликулярных элементов позволяет относить опухоль к папиллярному типу [66, 67, 120]. Н. Ю. Бомаш [12] полагает, что для определения гистотипа таких смешанных опухолей решающее значение имеет «манера роста». Образование в зоне инфильтративного роста кистозных структур позволяет относить опухоль к папиллярному типу. Наличие в зоне роста фолликулярных элементов она расценивается как признак фолликулярного рака.

Папиллярные карциномы щитовидной железы имеют характерную макроскопическую картину. Первичная опухоль обычно представляет собой узел, плотный на ощупь, на разрезе — желтоватого цвета с ворсинчатой поверхностью и белесоватой тяжистостью. Иногда скальпелем можно почувствовать характерную шероховатость поверхности за счет обилия известковых включений. Отложения извести могут быть столь значительны, что опухоль режется с трудом. Граница опухоли на одних участках прослеживается четко, на других — несколько смазана. Папиллярные карциномы обычно не имеют капсулы, которая всегда четко выражена в аденомах. В большинстве случаев опухоль имеет вид однородного узла, а иногда состоит из более компактного участка и кисты с толстой фиброзной капсулой. При этом размеры кисты могут намного превышать величину компактной части опухоли. Склонность к образованию кист Н. Ю. Бомаш считает патогномоничным признаком папиллярного рака щитовидной железы. Наличие большой кистозной полости может симулировать обычный зуб. При папиллярном раке на стенке кисты можно обнаружить сосочковые разрастания. При так называемых маленьких склерозирующих карциномах опухоль имеет вид небольшого звездчатого рубца.

Регионарные метастазы папиллярного рака щитовидной железы могут выглядеть двояко. Обычно это гладкие, округлой формы, синюшного цвета, мягко-эластической консистенции узлы, имеющие на разрезе вид толстостенной кисты, как правило, многокамерной, заполненной бурой жидкостью. На стенках кисты

видны сосочковые разрастания, часто имеются участки обызвествления. Иногда это плотные, гладкие, четко отграниченные друг от друга узлы, желтовато-серого цвета на разрезе, с зернистой поверхностью и хорошо выраженной фиброзной капсулой. Метастазы папиллярного рака щитовидной железы обычно имеют значительные размеры, в среднем 2-3 см. Опухоль, как правило, полностью замещает ткань узла.

Основные морфологические признаки папиллярного рака щитовидной железы:

- наличие сосочковых структур;
- характерная особенность ядер, так называемые ground-glass nuclei (ядра типа матового стекла);
- наличие псаммозных телец (psammomas — песок);
- склонность к кистообразованию, особенно отчетливо выраженная в регионарных метастазах.

Сосочковые структуры являются типичным морфологическим признаком папиллярного рака. Однако первичная опухоль может состоять из различных комбинаций сосочковых, фолликулярных и солидных структур. Несмотря на такой структурный полиморфизм, характерный для папиллярных карцином, клеточный состав каждой опухоли очень однородный и сохраняется во всех структурах.

Мы относили опухоль к папиллярному раку даже при наличии минимального количества сосочковых структур. В таких смешанных, иногда преимущественно фолликулярных опухолях в зоне роста можно видеть кистозные полости с короткими грубыми сосочками. В метастазах этих карцином сосочковые структуры часто выражены более отчетливо. Смешанные папиллярно-фолликулярные карциномы, по нашему мнению, нельзя рассматривать как нечто самостоятельное, поскольку именно папиллярный компонент определяет их клиническое поведение и резко отличает от своеобразной группы фолликулярных раков.

Совершенно особую группу составили опухоли, которые мы назвали полиморфным папиллярным раком и которые наряду с сосочковыми структурами имели участки, различные по объему, построенные из полиморфных клеток с многочисленными митозами. Полиморфные папиллярные раки обладают выраженным инвазивным ростом, рано метастазируют гемато-

генным путем и протекают очень бурно. Мы наблюдали такое строение опухоли у 7 больных. Следует подчеркнуть, что даже небольшие участки полиморфного строения определяют клиническое течение заболевания. Вопрос о том, уместно ли рассматривать эти опухоли в группе папиллярных карцином, представляется, конечно, спорным: они ведут себя как анапластические опухоли щитовидной железы.

Многофокусность роста мы наблюдали в 55% случаев папиллярного рака щитовидной железы. При отдельных клинических вариантах частота этого признака была различной, но максимальной при метастатическом варианте (61,2%). Многофокусность, как правило, наблюдалась при небольших размерах первичной опухоли и преимущественно в пределах одной доли железы.

Обращает на себя внимание несоответствие между частотой микроскопически определяемой мультицентричности папиллярных карцином и макроскопическими множественными фокусами рака. Множественные (видимые глазом) очаги опухоли были обнаружены в выделенных нами вариантах соответственно в 16,4%, 13% и 6,4% наблюдений. Эти данные еще раз подтверждают мнение о том, что микроскопические очаги папиллярного рака, вероятно, не всегда реализуются в проявляющуюся клинически опухоль.

Регионарные метастазы папиллярного рака обычно повторяют строение первичной опухоли. В метастазах смешанных карцином сосочковый компонент нередко выражен в большей степени, чем в первичной опухоли.

Основная структурная единица фолликулярных карцином — фолликул. Фолликулы могут быть различной величины, почти все они содержат коллоид. Эпителий, выстилающий фолликулы, как правило, лишен признаков полиморфизма и атипии, митозы редки. Такие зрелые фолликулы *могут* имитировать нормальную ткань щитовидной железы или аденому. В связи с этим диагностика фолликулярных карцином щитовидной железы крайне затруднительна [12, 66]. Именно при этих опухолях допускается максимальное число диагностических ошибок.

Кроме фолликулярных структур, в опухолях нередко наблюдаются трабекулярные и *солидные* элементы, соотношение которых может быть различным в отдельных участках опухоли (рис. 18).

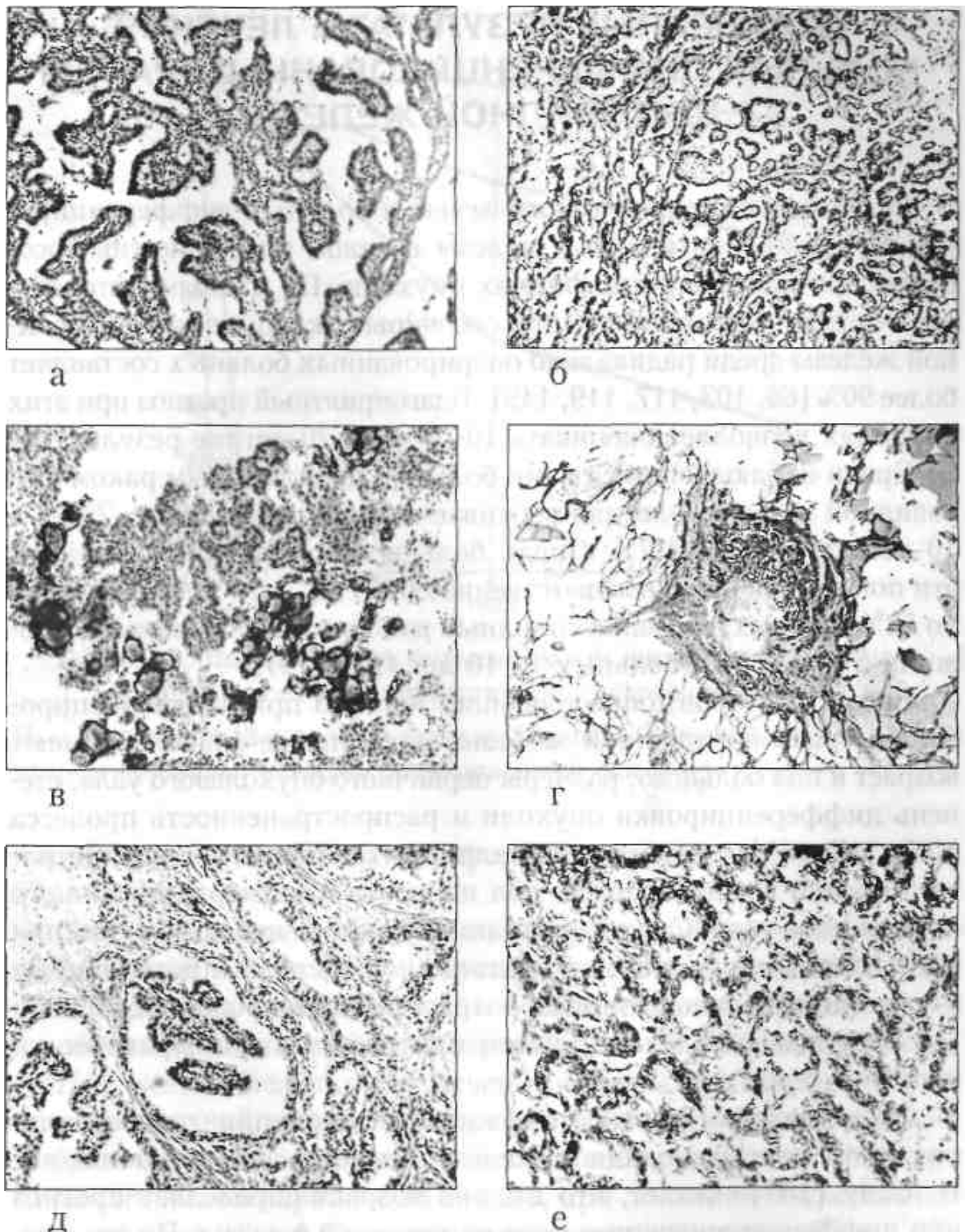


Рис. 18. Морфологическая картина дифференцированного рака щитовидной железы (окраска гематоксилином-эозином): а — сосочковые структуры, x120; б — фолликулярные структуры в папиллярном раке, x72; в — россыпи псаммозных телец в строме опухоли, x72; г — маленький склерозирующий рак, x15; д — сосочковые разрастания в кисте, x72; е — фолликулярный рак, x120.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Результаты хирургического лечения больных дифференцированным раком щитовидной железы в целом благоприятны, особенно при папиллярных формах опухоли. По данным литературы 5-летняя выживаемость при сосочковых карциномах щитовидной железы среди радикально оперированных больных составляет более 90% [66, 103, 117, 119, 149]. Благоприятный прогноз при этих опухолях позволяет оценивать 10- и даже 20-летние результаты.

Среди наблюдавшихся нами больных папиллярным раком щитовидной железы 5-летняя выживаемость составила $95 \pm 2,7\%$, а 10-летняя — $90 \pm 1,7\%$. Среди больных фолликулярным раком эти показатели были соответственно $80 \pm 7,9\%$ и $73 \pm 10,2\%$. Только 52% больных, имевших солидный рак щитовидной железы, прожили 5 лет, а 38% больных — 10 лет (рис. 19).

Среди факторов, определяющих прогноз при дифференцированном раке щитовидной железы, наибольшее значение имеют возраст и пол больного, размеры первичного опухолевого узла, степень дифференцировки опухоли и распространенность процесса [103, 117, 160], причем при папиллярных карциномах для прогноза особенно важны возраст, пол пациента и размеры первичного опухолевого узла. Существует единодушное мнение о том, что при папиллярных карциномах щитовидной железы прогноз хуже у мужчин, особенно в старшей возрастной группе (старше 50 лет). Прогноз особенно благоприятен при небольших интратиреоидных опухолях.

Очень важным прогностическим фактором при дифференцированном раке щитовидной железы является возраст больного. В. Cadu [103] считает, что именно возраст определяет прогноз при дифференцированном раке щитовидной железы. По его мнению, дифференцированный рак щитовидной железы у молодых и старых — это два разных заболевания и нет другой злокачественной опухоли, при которой возрастные различия в течении заболевания были бы столь значимы.

Следует отметить, что морфологическое строение опухоли несомненно оказывает влияние на прогноз, который при папил-

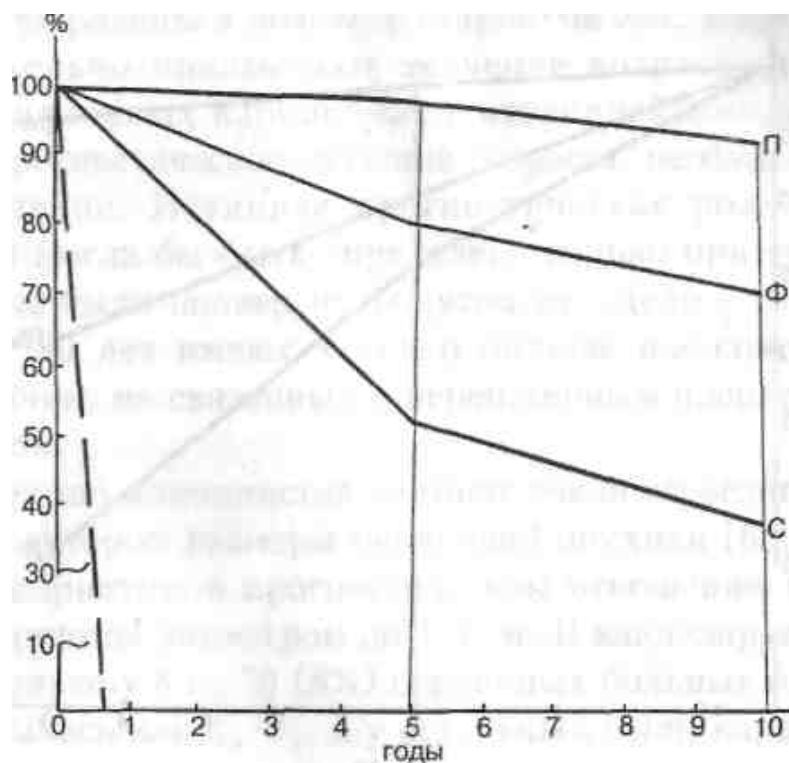


Рис. 19. Выживаемость больных раком щитовидной железы в зависимости от морфологического строения опухоли.

П — папиллярный рак; Ф — фолликулярный; С — солидный рак. Пунктиром обозначен недифференцированный рак.

лярном раке лучше, чем при фолликулярных карциномах [66, 67, 117, 149].

Собственно, эти же факторы — возраст, пол, размеры первичной опухоли и темп роста, обусловленный в значительной мере степенью ее дифференцировки, — и определяют выделенные нами клинические варианты папиллярного рака щитовидной железы.

При оценке результатов лечения больных папиллярным раком щитовидной железы в зависимости от клинического варианта (рис. 20) оказалось, что 5-летняя выживаемость составила при метастатическом варианте $98 \pm 1,2\%$, при локально-метастатическом варианте $91 \pm 4,0\%$ и при локальном варианте — $87 \pm 5,2\%$. 10 лет прожили по группам соответственно $96 \pm 1,8\%$, $83 \pm 5,7\%$ и $67 \pm 8,5\%$ больных. Разница в 5-летней выживаемости больных в зависимости от клинического варианта статистически достоверна. Примечательно, что внутри каждого клинического варианта нет достоверной разницы в 5- и 10-летней выживаемости. Иными словами, больной, проживший 5 лет после операции по

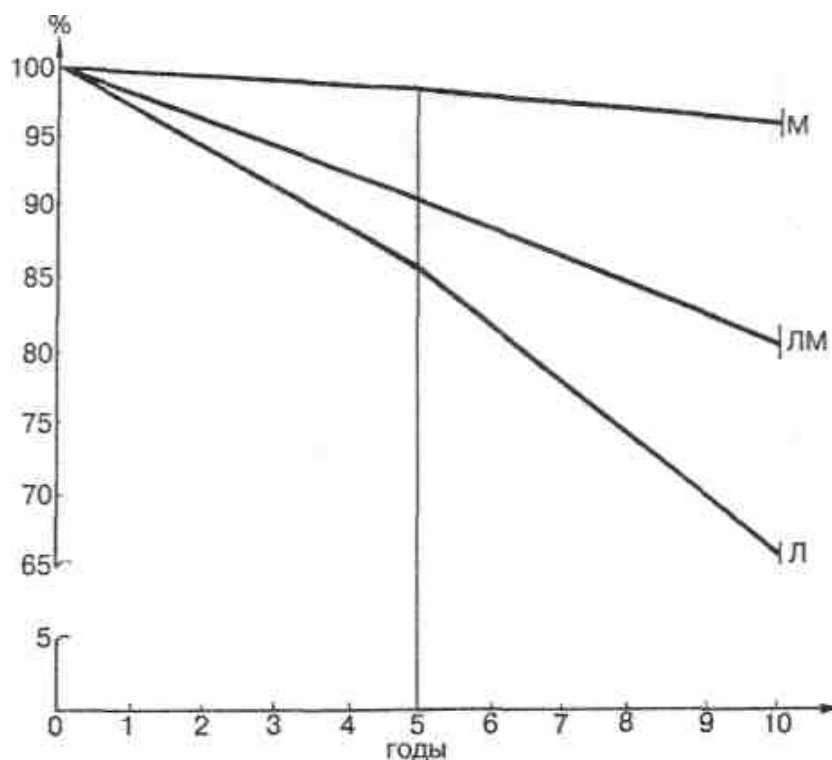


Рис. 20. Выживаемость больных папиллярным раком щитовидной железы в зависимости от варианта клинического течения.

М — метастатический вариант; ЛМ — локально-метастатический; Л — локальный вариант.

поводу папиллярного рака щитовидной железы, вероятнее всего проживет и 10 лет.

Для оценки прогностического значения отдельных клинимоρφологических признаков большой интерес представляет анализ летальных исходов в отдаленные сроки после радикальной операции по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Среди больных, оперированных в НИИ онкологии по поводу папиллярного рака щитовидной железы в течение 1950-1987 гг., в отдаленные сроки после операции умерли 65 человек. В числе этих больных были 33 женщины и 32 мужчины в возрасте от 18 до 77 лет. Соотношение мужчин и женщин в этой группе составило 0,96 : 1. Как было указано выше, в целом среди больных сосочковым раком щитовидной железы явно преобладали женщины. Таким образом, летальность среди мужчин оказалась отчетливо выше, чем среди женщин.

Подавляющее большинство умерших женщин были прооперированы в возрасте от 40 до 60 лет, а половина умерших муж-

чин прооперированы в возрасте старше 60 лет. Эти данные еще раз убедительно показывают значение возраста для прогноза при папиллярных карциномах щитовидной железы. Однако, оценивая прогностическое значение возраста, необходимо сделать одно замечание. Истинная прогностическая роль возрастного фактора могла бы быть определена только при условии, что все умершие были подвергнуты аутопсии. Дело в том, что лица старше 65-70 лет имеют заметно больше шансов умереть от других причин, не связанных с перенесенным оперативным вмешательством.

Большинство клиницистов считают очень серьезным прогностическим фактором размеры первичной опухоли [66, 160]. Наиболее благоприятны в прогностическом отношении интратиреоидные карциномы диаметром до 1,5 см. В анализируемой группе умерших только у 4 из 50 (8%) первичных больных опухоль квалифицировалась как Tg-T₀, а у остальных были карциномы значительно меньших размеров. Примечательно, что среди умерших в отдаленные сроки после операции только у 2 (4%) первичных больных был метастатический вариант папиллярного рака щитовидной железы, а у 40% — локальный вариант опухоли. При этом среди указанных 2 пациенток с метастатическим вариантом сосочкового рака щитовидной железы 1 больная была оперирована в возрасте 30 лет и умерла через 23 года после первой операции. Таким образом, даже при неблагоприятном исходе больная прожила после операции 23 года. Эти данные заслуживают самого серьезного внимания, поскольку подтверждают два принципиальных поражения:

- 1) клинический вариант папиллярного рака щитовидной железы действительно отражает особенности биологического поведения опухоли и определяет прогноз;

- 2) регионарные метастазы при метастатическом варианте папиллярного рака щитовидной железы не отягощают прогноз.

Последнее обстоятельство, с нашей точки зрения, особенно важно, так как подтверждает высказанное ранее положение, что при метастатическом варианте папиллярных карцином регионарные метастазы не являются проявлением стадии процесса, но отражают, с одной стороны, манеру роста опухоли, а с другой, несомненно, являются свидетельством высокой иммунологической реактивности организма. Это, пожалуй, единственный пример в клини-

ческой онкологии, когда регионарные метастазы опухоли являются благоприятным прогностическим признаком.

Оценивая морфологическое строение сосочковых карцином, следует отметить, что количественное соотношение папиллярных и фолликулярных структур в смешанных опухолях не имеет прогностического значения. Присутствие солидных структур ухудшает прогноз, а наличие анаплазированных низкодифференцированных элементов делает прогноз фатальным.

Как было отмечено, выживаемость при фолликулярном раке щитовидной железы несколько хуже, чем при сосочковых карциномах. В отдаленные сроки после радикального оперативного вмешательства умерли 12 человек. В их числе было 10 женщин и 2 мужчин. У всех больных первичная опухоль была значительных размеров и квалифицировалась как T₂-T₃. Более половины больных (7 из 12) имели гематогенные метастазы.

Анализируя в целом группу больных, умерших в отдаленные сроки после операции по поводу дифференцированного рака щитовидной железы, необходимо отметить, что 23% из них погибли в течение первых 3 лет после операции; 44% прожили 5 лет и более, а 33% пациентов этой группы прожили после операции более 10 лет.

Основными причинами смерти больных в отдаленные сроки после операции по поводу дифференцированного рака щитовидной железы являются:

- 1) рецидивы первичной опухоли, вызывающие обструкцию трахеи или осложняющиеся кровотечением;
- 2) гематогенные метастазы (в легкие и кости);
- 3) другие злокачественные опухоли (первично множественные злокачественные опухоли).

В последние годы появились многочисленные цитогенетические исследования, доказавшие, что серьезное прогностическое значение имеют хромосомные нарушения (анеуплоидия, полиплоидия) в опухолях щитовидной железы [27]. Наиболее неблагоприятным фактором в прогностическом отношении считают анеуплоидию, которая, по данным Н. Joensuu [125], наблюдается в 24% папиллярных карцином и в 56% фолликулярных карцином щитовидной железы. Эти исследования, несомненно, очень перспективны, так как позволяют получить важные прогностические данные при обычной пункционной биопсии опухоли.

Глава 14

МЕДУЛЛЯРНЫЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГИСТОГЕНЕЗ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ МЕДУЛЛЯРНЫХ КАРЦИНОМ

Медуллярные карциномы выделены в отдельную группу злокачественных опухолей щитовидной железы. За последние 20 лет они явились предметом самого пристального изучения представителями различных медицинских специальностей (клиницистами, морфологами, генетиками, биохимиками). В результате исследований удалось доказать, что медуллярные карциномы представляют собой совершенно особую нозологическую группу, отличную от других злокачественных опухолей щитовидной железы, что обусловлено в первую очередь особенностями гистогенеза медуллярных карцином [12, 66].

Медуллярный рак щитовидной железы развивается из парафолликулярных С-клеток. Это единственная опухоль щитовидной железы, развивающаяся из С-клеток. Последние входят в состав диссеминированной или диффузной нейроэндокринной системы (APUD-системы), представленной отдельными клетками или небольшими клеточными группами, способными вырабатывать биогенные амины и полипептидные гормоны. Вопрос о гистогенезе APUD-клеток окончательно не решен. Большинство исследователей считают, что эти клетки происходят из неврального гребешка. Гистогенетические особенности медуллярных опухолей щитовидной железы столь отчетливы и значительны, что существуют сомнения в правильности отнесения этих опухолей к карциномам. Ряд морфологов считают более правильным говорить о доброкачественных (аденомы) и злокачественных опухолях из С-клеток.

И. М. Кветной [46] предлагает называть все клетки, относящиеся к APUD-системе, апудоцитами, а опухоли, развившиеся из

апудоцитов, — апудомами. В таком случае, медуллярный рак щитовидной железы является одним из видов апудом. С точки зрения гистогенеза, такое обозначение, конечно, совершенно правильное. Но в литературе прочно укрепился привычный для всех термин медуллярный рак или солидный рак с амилоидозом стромы, которого мы и будем придерживаться.

Клиническое своеобразие медуллярных карцином в значительной степени определяется особенностями гистогенеза.

Медуллярные карциномы щитовидной железы гормонально активны, они секретируют кальцитонин. Известно, что этот гормон вырабатывается С-клетками щитовидной железы и обладает гипокальциемирующим действием. У больных медуллярным раком щитовидной железы содержание кальцитонина в плазме резко повышено (в 1000-10 000 раз больше, чем в норме). Подтверждением того, что медуллярная карцинома продуцирует кальцитонин, являются следующие факты:

- 1) у больных медуллярным раком всегда определяется высокая концентрация гормона в сыворотке;
- 2) опухолевая ткань содержит заметно больше гормона, чем нормальная ткань щитовидной железы;
- 3) кальцитонин обнаруживается иммуноцитохимическими методами в цитоплазме опухолевых клеток;
- 4) в культуре ткани медуллярного рака *in vitro* происходит синтез чистого гормона.

Кальцитонин является специфичным и очень чутким маркером медуллярного рака щитовидной железы. Концентрация гормона может быть надежным критерием оценки радикальности операции и самым ранним признаком рецидива заболевания [35, 66].

Кальцитонин и паратгормон являются основными регуляторами обмена кальция. Удивительно, что столь значительное повышение концентрации кальцитонина в плазме у больных медуллярным раком щитовидной железы не сопровождается заметными нарушениями минерального обмена. Казалось бы, что в такой ситуации следует ожидать выраженной гипокальциемии вплоть до тетании. Однако этого не происходит. Отсутствие выраженного гипокальциемического эффекта при медуллярных карциномах щитовидной железы объясняют включением механизма саморегуляции мембранных рецепторов клеток-

мишеней. При повышении концентрации гормона среднее число мембранных рецепторов снижается [29].

Такое объяснение вряд ли можно считать исчерпывающим, уж очень велика концентрация гормона крови. Можно представить, что имеется какая-то субстанция, блокирующая гормон или переводящая его в неактивную форму. Во всяком случае, следует признать, что истинная роль кальцитонина в регуляции внеклеточного гомеостаза кальция не совсем понятна.

Способность продуцировать кальцитонин является показателем высокой органоспецифичности опухоли и свидетельствует о высокой степени ее дифференцировки. Медуллярный рак щитовидной железы продуцирует и целый ряд других активных гормоноподобных веществ — простагландины, серотонин, меланин, раковоэмбриональный антиген (РЭА), пролактин, соматостатин и другие. Медуллярная карцинома может быть источником эктопической продукции и адренокортикотропного гормона (АКТГ) [29, 66].

Большой клинический интерес представляет продукция опухоли простагландинов. Известно, что эти биологически активные вещества участвуют в деятельности эндокринной системы и активно влияют на различные системы организма. Установлено, что один из видов простагландинов (Е) является медиатором ангиогенеза. Известно также, что ангиогенез играет ведущую роль в развитии опухоли, поскольку рост опухоли начинается только тогда, когда она прорастает капиллярами и скорость ее роста пропорциональна степени васкуляризации. Таким образом, медуллярные карциномы, с одной стороны, в высшей степени органоспецифичны (то есть способны продуцировать тиреокальцитонин, как и нормальные С-клетки щитовидной железы), с другой стороны, они продуцируют вещества, стимулирующие канцерогенез. Эта двойственность, возможно, объясняет их клинические особенности и особенности темпа роста, их промежуточное положение между высокодифференцированными и анапластическими карциномами щитовидной железы.

Гормональная активность медуллярного рака щитовидной железы объясняет ряд необычных клинических проявлений этого заболевания. Среди клинических симптомов, которые характерны для медуллярного рака щитовидной железы и необычны для других форм опухоли, на первое место следует поставить диа-

рею. Подобные жалобы наблюдаются приблизительно у $\frac{1}{3}$ больных. Длительное время развитие диареи связывали с действием кальцитонина. Однако в эксперименте было показано, что введение кальцитонина не приводит к усилению перистальтики кишечника. В последние годы получены убедительные данные, что причиной поносов при медуллярном раке щитовидной железы является усиленная продукция простагландинов. Диарея прекращается после удаления опухоли и возобновляется при развитии рецидива заболевания. Таким образом, этот клинический признак является достаточно чувствительным в отношении оценки эффективности проведенного лечения. При наличии опухоли поносы носят упорный характер, изнуряют больных и в случаях, когда радикальное оперативное вмешательство и не выполнимо, плохо поддаются симптоматической терапии. Необходимо отметить, что этот характерный клинический симптом медуллярного рака обычно недооценивают и врачи, и пациенты. Одна из наблюдаемых нами пациенток в течение 8 лет многократно и безуспешно лечилась в гастроэнтерологических стационарах по поводу предполагаемого колита. Имеющиеся у нее изменения щитовидной железы расценивались как сопутствующее заболевание (зоб). Между тем симптом этот столь характерен, что, по-видимому, следует считать правилом при упорной диарее определение содержания кальцитонина в сыворотке крови.

Характерной особенностью медуллярного рака щитовидной железы является частое сочетание с другими эндокринными опухолями. В 1961 г. J. Sipple отметил, что у больных феохромоцитомой рак щитовидной железы наблюдается в 14 раз чаще, чем среди лиц, не страдающих опухолью надпочечника. Такое сочетание — опухоль надпочечников и медуллярный рак щитовидной железы — получило название синдрома Сиппла. Позднее оказалось, что у больных синдромом Сиппла часто имеются аденомы или гиперплазия паратиреоидных желез. Существует мнение о том, что гиперплазия околощитовидных желез у больных медуллярным раком щитовидной железы является компенсаторной реакцией на высокое содержание кальцитонина. Однако такая точка зрения вызывает ряд возражений.

У значительного числа больных медуллярным раком щитовидной железы отмечается нормальное содержание паратгормо-

на, несмотря на высокую концентрацию кальцитонина. Кроме того, у родственников больных медуллярным раком определяется иногда высокое содержание паратгормона задолго до развития у них опухоли щитовидной железы.

Для обозначения такого рода сочетаний нескольких эндокринных опухолей принят термин «синдром множественных эндокринных неоплазий» — синдром МЭН типа I* и II. Синдром МЭН-II включает сочетание медуллярного рака щитовидной железы, феохромоцитому и поражения околощитовидных желез, обусловленное их гиперплазией или аденомой. Такое сочетание обычно называют синдромом МЭН-IIa (синдром Сип-пла). К синдрому МЭН-IIb относят сочетание медуллярного рака щитовидной железы с множественными поражениями нервной системы. Проявлением такого поражения могут быть множественные невромы слизистой оболочки рта, языка, губ, век, кожи. Описаны сочетания медуллярного рака щитовидной железы с нейрофиброматозом Реклингхаузена, несахарным диабетом, обусловленным поражением гипофиза. Некоторые авторы отмечают своеобразную внешность у больных с синдромом МЭН-IIb — «марфаноподобная» внешность — вытянутое лицо, оттопыренные уши, толстые губы. Нередко наблюдаются аномалии скелета — впалая грудь, кифоз. По мнению К. Я. Казеева и соавт. [38], нет ни одного опухолевого поражения нейроэктодермального генеза, которое не было бы описано при синдроме МЭН-IIb (рис. 21).

Такое многообразие и характерная комбинация симптомов позволяет рассматривать медуллярный рак щитовидной железы как, в определенном смысле, системное заболевание, которое, кроме поражения С-клеток, часто характеризуется множественными поражениями и других элементов APUD-системы. Иными словами, для медуллярного рака щитовидной железы характерно частое сочетание с другими апудомами. Подтверждением такой точки зрения является часто наблюдаемая мультицентричность поражения парных органов при этом заболевании. Так, при синдроме МЭН-IIa нередко имеются двусторонние феохромоцитомы и гиперплазии (или аденомы) всех четырех око-

* Синдром МЭН-I (синдром Вернера) — сочетание опухолей гипофиза, поджелудочной и околощитовидных желез.

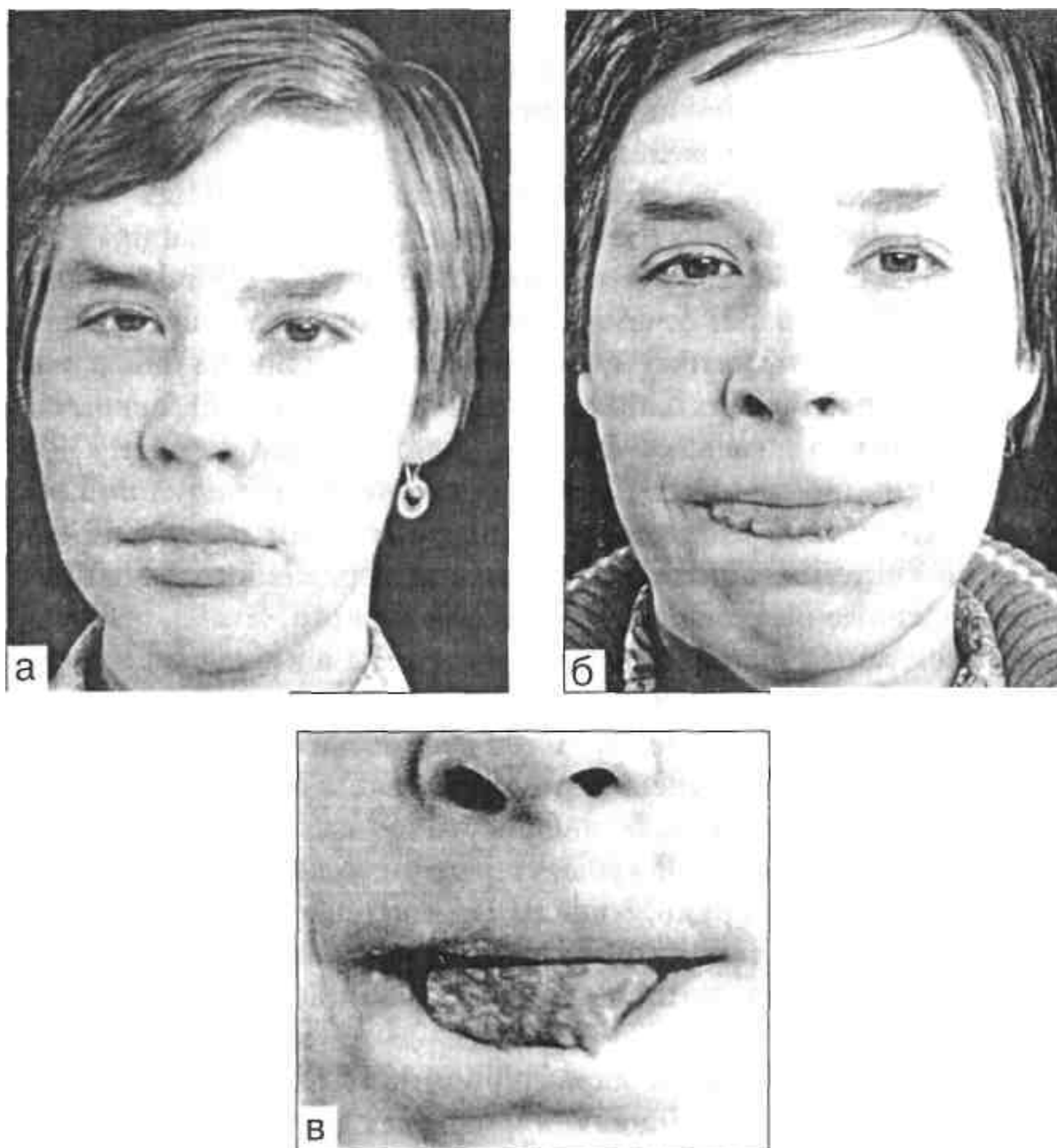


Рис. 21. Больная А., 17 лет. Синдром МЭН-Пб. а — толстые губы; б, в — невромы слизистой оболочки языка.

лощитовидных желез, поражение щитовидной железы носит многофокусный характер с вовлечением обеих долей. Таким образом, синдром МЭН-П представляет собой поражение нескольких звеньев APUD-системы. Такое строго избирательное поражение определенных звеньев APUD-системы само по себе позволяет предполагать, что в патогенезе заболевания определенную роль играют генетические дефекты.

В настоящее время убедительно доказано, что в патогенезе медуллярного рака щитовидной железы наследственные факторы играют важную роль. Дело в том, что эти опухоли могут носить как спорадический, так и семейный характер.

Семейный медуллярный рак щитовидной железы — генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Он может быть составной частью синдрома МЭН-Па или МЭН-116 [19, 35, 54].

Существование наследственной формы медуллярного рака щитовидной железы — это еще одна принципиальная особенность этих карцином.

Наследственные формы заболевания, по литературным данным, составляют приблизительно $1/3$ всех медуллярных карцином щитовидной железы [35, 54, 66]. Создается впечатление, что наследственные формы этих опухолей в действительности, вероятно, наблюдаются заметно чаще. Дело в том, что клиницисты, как правило, довольствуются только анамнестическими данными, клинико-генеалогические исследования проводятся редко. Понятно, что достоверно отвергнуть наследственную форму заболеваний можно только после соответствующего обследования родственников больного медуллярным раком щитовидной железы. Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что наследственные формы медуллярного рака бывают одним из проявлений синдрома МЭН-П, однако возможны семейные формы изолированной опухоли щитовидной железы.

При обследовании родственников больных медуллярным раком щитовидной железы, кроме обычного физикального исследования, проводится обязательное определение уровня кальцитонина в крови, который является очень чувствительным маркером опухоли, а также содержания РЭА.

Высокий базальный уровень кальцитонина в крови или резкое повышение его в ответ на провоцирующий тест (введение солей кальция или пентагастрина) является основанием для выделения обследуемого в группу риска в отношении медуллярного рака щитовидной железы.

По мнению Р. Ф. Гаркавцевой и И. Е. Лисянского [25], при клинико-генетических исследованиях семей пробанда основанием для формирования группы риска могут быть следующие признаки:

- 1) «марфаноподобный» фенотип, наличие хромаффином или других нейрокристокпатий (опухолей из дериватов нервного гребешка, апудом);
- 2) повышение концентрации кальцитонина;
- 3) наличие хромосомных аномалий (деления хромосомы XX на участке p 12.2 и/или повышение уровня хромосомной нестабильности в лимфоцитах).

Таким образом, обследование родственников больного медуллярным раком щитовидной железы включает клиническое биохимическое и генетическое обследование.

Патологическим принято считать базальный уровень кальцитонина, превышающий 100 пг/мл, и пик стимулированного — более 500 пг/мл [35]. Уровень базального и стимулированного кальцитонина повышен у детей и уменьшается с возрастом.

Очень перспективными представляются генетические обследования. Установлено, что у больных с семейной формой медуллярного рака щитовидной железы наблюдаются мутации в RET-проонкогене [35]. Оказалось, что это очень специфичный маркер опухоли, более чувствительный, чем уровень кальцитонина. Проведение генетического исследования на наличие мутаций в RET-проонкогене показано всем членам семьи больного МЭН или семейным медуллярным раком, а также в случае спорадического медуллярного рака. Носители генетических мутаций принципиально подлежат профилактической тиреоидэктомии. Во всяком случае, они требуют диспансерного наблюдения с ежегодным биохимическим тестированием (уровень кальцитонина). При положительной пентагастриновой пробе показана операция [35].

Частота выявления опухолей среди родственников пробанда различна. Вероятно, в определенной степени выявление «скрытых» форм наследственного медуллярного рака зависит от тщательности и полноты обследования возможно большего числа лиц, находящихся в родстве. Такое обследование иногда трудно организовать по чисто техническим причинам.

Н. Blaser [97] наблюдал 117 членов семьи больного МЭН-IIa на протяжении 20 лет. Оперированы 35 человек, у 12 из них медуллярный рак щитовидной железы обнаружен при скрининговом обследовании. Автор рекомендует в соответствии с семейно-генетической картиной обследовать родственников боль-

ного, включая группу риска детей начиная с 4 лет, хотя, по его мнению, признаки заболевания могут проявиться и в более раннем возрасте.

Мы наблюдали двух сестер-близнецов, у которых в возрасте 16 лет был диагностирован медуллярный рак щитовидной железы. Девочки были оперированы в одной из больниц Хабаровского края, а потом наблюдались в НИИ онкологии в связи с переездом в Санкт-Петербург. Мать больных здорова. У обеих больных опухоль щитовидной железы была одним из проявлений синдрома МЭН-Пб и сочеталась с невромами слизистой оболочки ротовой полости и языка.

Существование наследственных форм медуллярного рака щитовидной железы — факт чрезвычайно важный с нескольких точек зрения. Прежде всего, это убедительное доказательство роли наследственного фактора в канцерогенезе конкретного вида опухолей щитовидной железы. Тем более что имеются цитогенетические исследования, показывающие связь этого заболевания с определенными хромосомными аномалиями [19, 35]. Результаты клинико-генетических исследований позволяют врачу совершенно осмысленно и объективно определить группу риска в отношении возможного развития С-клеточных опухолей щитовидной железы. Формирование подобных групп риска — это уже реальный путь к действительно раннему (доклиническому) выявлению опухоли.

Следует еще раз подчеркнуть, что кальцитонин является чрезвычайно специфичным, высокочувствительным маркером медуллярного рака, что позволяет делать отбор пациентов наиболее объективно. Так как наследственные медуллярные карциномы щитовидной железы часто являются одним из факторов проявления синдрома МЭН типа Па или Пб, то больные, страдающие феохромоцитомой, множественными невромами слизистых оболочек языка и полости рта, должны быть обследованы в отношении возможной опухоли щитовидной железы.

Медуллярный рак щитовидной железы — сравнительно редкая форма опухоли и занимает, по данным литературы, от 3 до 13% всех злокачественных опухолей щитовидной железы [66, 153].

Заболевание встречается у женщин несколько чаще, чем у мужчин. Соотношение мужчин и женщин при медуллярном раке щитовидной железы составляет 1:1,2. Таким образом, медуллярный

рак наблюдается у мужчин несколько чаще, чем другие злокачественные опухоли щитовидной железы. Возрастной состав больных медуллярным раком очень «пестрый». Опухоли наблюдаются у детей и глубоких стариков, но чаще после 40 лет. Надо заметить, что средний возраст больных спорадической формой опухоли выше, чем при синдроме МЭН-Н [126, 153]. Более молодой возраст больных с наследственными формами опухоли в определенной степени объясняется, вероятно, тем, что по крайней мере часть этих больных активно выявляют на доклинических стадиях опухоли. Эта возрастная разница бывает очень существенна. Так, по данным К. Kakudo и соавт. [126], средний возраст больных со спорадической формой медуллярного рака щитовидной железы составил 48,5 лет, а при синдромах МЭН-На и МЭН-Нб — 37,7 и 23,4 соответственно.

В нашей стране наибольшим опытом в отношении медуллярного рака щитовидной железы обладает ОНЦ РАМН, в клиниках которого лечились 82 больных, что составило 12% пациентов, страдавших злокачественными опухолями щитовидной железы [67].

Мы наблюдали 78 больных медуллярным раком щитовидной железы, в том числе 54 женщин и 24 мужчин в возрасте от 16 до 72 лет. Возрастной состав больных представлен в табл. 7.

Как видно из таблицы, только 4 больных были моложе 20 лет, а 49 пациентов (63%) — старше 40 лет. Таким образом, возрастной состав больных заметно отличался от больных папиллярным раком щитовидной железы.

Кроме указанных проявлений, свойственных только С-клеточным карциномам, эти опухоли сопровождаются симптомами, общими для всех новообразований щитовидной железы и

Таблица 7

Возраст больных медуллярным раком щитовидной железы

Возраст(в годах)	Число больных
До 20	4
21-30	11
31-40	14
41-60	34
Старше 60	15
Всего	78

обусловленными размерами, локализацией опухоли и стадией процесса.

Основная жалоба больных — наличие опухоли на передней поверхности шеи. Опухоль медленно увеличивается и сравнительно редко достигает таких размеров, чтобы вызвать стеноз трахеи. В отличие от анапластических карцином, у больных, страдающих медуллярным раком щитовидной железы, обычно бывает достаточно длительный анамнез.

Среди наблюдавшихся нами 78 больных медуллярным раком щитовидной железы только у 15 был анамнез до года, 58 человек считали себя больными в течение 2-10 лет, а 5 - даже более 10 лет. Эти данные свидетельствуют о достаточно медленном темпе роста медуллярных карцином. Однако наблюдаются и случаи значительно более бурного течения заболевания с обширным метастазированием и генерализацией процесса.

Медуллярные карциномы метастазируют преимущественно лимфогенным путем, причем чаще, чем при других опухолях щитовидной железы, поражаются загрудинные лимфатические узлы. К моменту госпитализации регионарные метастазы определяются у 30-50% больных [66], у 52% больных медуллярным раком щитовидной железы регионарные метастазы были первым клиническим симптомом заболевания. Из наблюдаемых нами 49 первичных больных медуллярным раком щитовидной железы только у одного к моменту госпитализации не определялись регионарные метастазы. В дальнейшем этому больному потребовалась шейная лимфаденэктомия. Только у 10% больных в анализируемой группе первичная опухоль не определялась клинически.

Гематогенными метастазами поражаются легкие и кости (преимущественно легкие). Гематогенные метастазы появляются сравнительно поздно и являются признаками генерализации процесса.

Характер метастазирования медуллярных карцином приближает их к высокодифференцированным (папиллярным) опухолям щитовидной железы. Пожалуй, отличием является более частое поражение загрудинных и медиастинальных лимфатических узлов.

При синдромах МЭН типа 11а и 11б клиническая картина может быть самой разнообразной и определяется характером и локализацией других новообразований.

ДИАГНОСТИКА МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Диагностика медуллярного рака щитовидной железы трудна. Прежде всего, у значительного числа больных отсутствуют клинические признаки, типичные для этого типа карцином щитовидной железы (диарея и вазомоторные реакции). Кроме того, широкая врачебная аудитория еще плохо знакома с особенностями этих карцином. Можно ли до операции и морфологического заключения поставить диагноз медуллярного рака щитовидной железы?

Если опухоль щитовидной железы является одним из проявлений синдрома МЭН, то диагностика не вызывает затруднений. При спорадических формах медуллярного рака ситуация сложнее. Единственным клиническим признаком, позволяющим предполагать, что имеющаяся у больного опухоль щитовидной железы — медуллярная карцинома, является диарея. В связи с тем, что больные обычно не предполагают связи кишечных расстройств с имеющимся заболеванием щитовидной железы, они просто не предъявляют эту жалобу врачу. Поэтому необходим активный расспрос больного с опухолью щитовидной железы. Только на основании жалоб нам неоднократно удавалось поставить правильный диагноз.

Достоверным способом диагностики медуллярного рака щитовидной железы является, конечно, определение концентрации кальцитонина в сыворотке. Это самый чувствительный и удивительно специфичный метод. Многие исследователи отмечают повышение РЭА при медуллярных карциномах. Однако РЭА не является специфичным маркером медуллярных карцином, поэтому его диагностическая ценность не столь велика при этих новообразованиях [25].

Очень ценным методом дооперационной диагностики медуллярного рака щитовидной железы является пункционная биопсия. Информативность метода в значительной степени зависит от опыта цитолога. По данным ОНЦ РАМН [66], при цитологическом исследовании гистологическая форма опухоли была верифицирована в 76% наблюдений.

ЛЕЧЕНИЕ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Методом выбора является хирургическое лечение медуллярных карцином щитовидной железы [64, 66]. Объем операции зависит от стадии процесса и формы заболевания (спорадическая или семейная, наследственная). Так как при наследственной форме опухоли очень часто наблюдается мультицентрический характер роста, то семейная форма медуллярного рака, а также синдром МЭН, даже если не доказан семейный характер заболевания, являются показанием к экстирпации щитовидной железы независимо от размеров первичной опухоли и стадии процесса [35].

Ряд хирургов считают, что экстирпация щитовидной железы предпочтительна во всех случаях медуллярного рака, включая спорадические формы независимо от стадии [111, 136]. Сторонники такой радикальной тактики мотивируют ее тем, что при спорадических формах медуллярного рака нередко возникает поражение обеих долей щитовидной железы. Мультицентричность поражения при спорадических формах медуллярных карцином достигает, по данным А. Decensi [111], 20%.

Однако существует и другая точка зрения. По мнению S. Werner [158], В. Ольшанского и соавт. [69], при спорадических формах медуллярного рака, на соответствующей стадии заболевания можно ограничиться гемитиреоидэктомией. Нам такая тактика представляется более рациональной. Обязательная экстирпация щитовидной железы во всех случаях медуллярных карцином вряд ли целесообразна. Такая принципиальная установка важна еще и потому, что далеко не всегда до операции распознается истинная природа опухоли, и тогда после морфологической верификации естественно возникает вопрос, нужно ли повторное вмешательство.

У больных с синдромом МЭН типа Па (синдром Сиппла), который включает медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитому, начинать лечение целесообразно с операции по поводу феохромоцитомы. Такая тактика объясняется тем, что удаление феохромоцитомы, которая нередко бывает двусторонней, является более тяжелым и опасным для больного вмешательством. Лик-

видация феохромоцитомы устраняет и такой важный симптом, как стойкая высокая гипертензия, и тем самым создает более благоприятные условия для оперативного вмешательства на щитовидной железе. Как уже было отмечено, в таких случаях необходима экстирпация щитовидной железы, поскольку поражение часто носит мультицентрический характер.

Если у больного с синдромом МЭН типа Па есть признаки гиперпаратиреоза, во время операции необходима ревизия всех четырех околощитовидных желез. В зависимости от результатов ревизии определяется объем вмешательства.

Как и при высококодифференцированных карциномах, при медуллярном раке щитовидной железы профилактическая лимфаденэктомия не производится. При наличии регионарных метастазов выполняется радикальная шейная лимфаденэктомия по принятой в настоящее время методике (операция Крайла или фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи).

Учитывая особенности метастазирования медуллярного рака щитовидной железы, во время оперативного вмешательства необходима обязательная ревизия паратрахеальной области и загрудинного пространства для выявления нижних паратрахеальных и загрудинных метастазов. Обычно удается удалить эти метастазы из низкого воротникового разреза. Мы ни разу не пользовались стернотомией для удаления метастазов медуллярного рака щитовидной железы. Однако если имеются рентгенологические признаки поражения медиастинальных узлов, нижняя граница которых дистальнее дуги аорты, то нужно быть готовым к стернотомии. Надежное удаление нижних паратрахеальных и загрудинных метастазов, по нашему мнению, в значительной степени определяет радикальность вмешательства при этих опухолях. Дело в том, что рецидивы заболевания чаще всего связаны с поражением именно этих групп регионарных лимфатических узлов.

Медуллярные карциномы не накапливают радиоактивный йод и не чувствительны к лучевой терапии.

А. Decensi и соавт. [111] считают целесообразным проводить лучевую терапию, особенно при наличии регионарных метастазов. Во всяком случае, лучевая терапия не является обязательным компонентом лечения, особенно если возможно выполнение радикальной операции. Эти опухоли не чувствительны к химиотерапии. В последние годы появились сообщения об успешных

попытках химиотерапии медуллярного рака щитовидной железы комбинацией адриамицина и цисплатина [111].

В отличие от других злокачественных опухолей щитовидной железы, результаты лечения медуллярного рака можно оценить объективно с помощью определения уровня кальцитонина. Контроль за концентрацией кальцитонина является обязательным непосредственно после операции и в процессе диспансерного наблюдения. Повышение содержания гормона в плазме является самым ранним признаком рецидива заболевания за 6-36 мес до клинической манифестации метастазов. Th. Ulbricht [159] высказал мнение о том, что повышение содержания кальцитонина у больных после резекции части щитовидной железы может быть результатом С-клеточной гиперплазии в оставшейся ткани железы и в таком случае не является признаком рецидива опухоли. Такая точка зрения не нашла поддержки, и большинство клиницистов рассматривают повышение содержания кальцитонина как признак рецидива. Остается спорным вопрос о лечебной тактике в тех случаях, когда содержание кальцитонина высоко, а никаких клинических и рентгенологических признаков рецидива заболевания нет. Прежде всего необходимо уточнить локализацию рецидива или метастазов опухоли. Для этого используются сцинтиграфия с туморотропными препаратами, компьютерная томография. Наконец, предложена методика катетеризации вен шеи с забором крови на разных уровнях. Градиент концентрации кальцитонина может косвенно свидетельствовать о возможном уровне локализации опухоли.

Не менее сложным является и вопрос о лечебной тактике при определении локализации рецидива или метастазов. В последние годы большинство клиницистов предпочитают в таких случаях при технической возможности повторные оперативные вмешательства, которые оказываются более результативными, чем лучевая или химиотерапия [136]. Такая активная хирургическая тактика возможна применительно к рецидивам и регионарным метастазам медуллярного рака при своевременном их распознавании. После нерадикальных оперативных вмешательств остаточная опухоль растет очень быстро. По заключению В. О. Ольшанского и соавт. [64], радикальное повторное вмешательство удалось выполнить только у 52% больных.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Макроскопически медуллярный рак щитовидной железы представляет собой плотный опухолевый узел, размеры которого могут быть различными — от минимальных (микрокарцинома) до значительных, когда опухоль занимает целую долю и распространяется на перешеек, вторую долю и даже выходит за пределы щитовидной железы. На разрезе опухолевый узел беловато-желтого цвета с мелкобугристой поверхностью, иногда пестрого вида за счет кровоизлияний. Граница опухоли на отдельных участках прослеживается четко, на других не видна.

Таким образом, уже макроскопически эти опухоли отличаются от папиллярных карцином, которые имеют характерную зернистость на разрезе.

Микроскопическая картина медуллярного рака щитовидной железы. Классическими признаками медуллярного рака щитовидной железы считают солидную компоновку опухоли и наличие амилоида в строме. Отсюда второе название этих опухолей — солидный рак с амилоидозом стромы. Однако такая архитектоника не является единственно возможной. Нередко солидные поля наблюдаются только по периферии опухоли, а центральная ее часть представлена островками или гнездами опухолевых клеток, окруженных плотной, гиалинизированной, фиброзной стромой, содержащей амилоид. Иногда опухолевые клетки формируют трабекулярные, псевдожелезистые и псевдопапиллярные структуры. Количество амилоида может быть различным, большая часть его расположена в строме опухоли. Глыбки амилоида могут располагаться между опухолевыми клетками внутри островков, имитируя коллоид и придавая опухоли вид фолликулярной [12].

Такая картина может быть основанием для неправильной интерпретации опухоли при недооценке остальных ее морфологических особенностей. Последние исследования показали, что наличие амилоида в строме не является обязательным признаком медуллярного рака щитовидной железы. В 25% этих опухолей амилоид в строме не определяется, поэтому единственным патогномичным морфологическим признаком медуллярных карцином является наличие в цитоплазме опухолевых клеток секреторных гормональ-

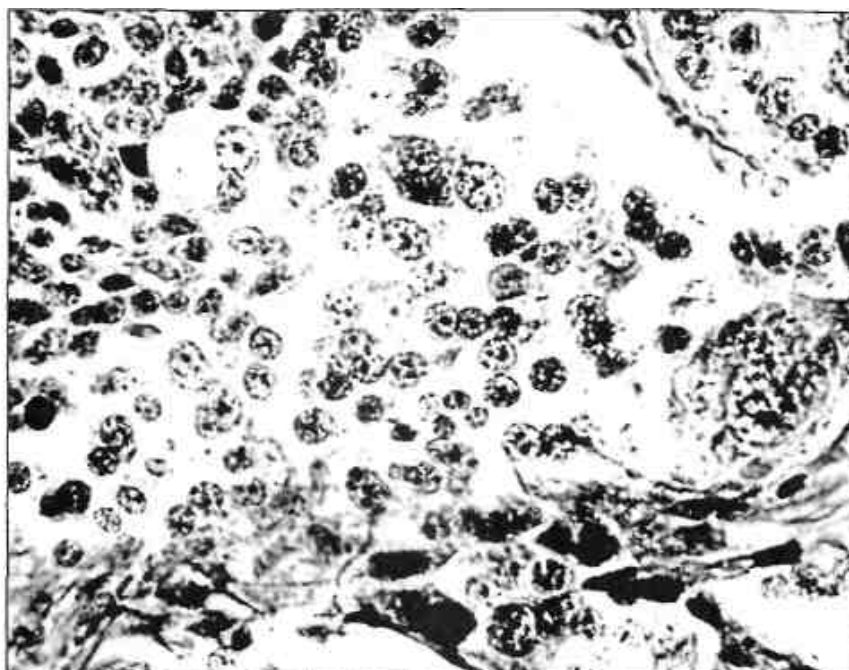


Рис. 22. Медуллярный рак щитовидной железы.
Окраска гематоксилином-эозином. х550.

ных гранул, которые осуществляют продукцию кальцитонина и могут быть обнаружены при электронной микроскопии [66]. Наличие аргирофильных секреторных гранул — основной диагностический критерий медуллярных карцином (рис. 22).

ПРОГНОЗ ПРИ МЕДУЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В прогностическом отношении медуллярные карциномы занимают промежуточное положение между высокодифференцированными и анапластическими опухолями щитовидной железы: 5-летняя выживаемость при этих опухолях колеблется, по данным литературы, от 17 до 90% [66, 111]. По нашим данным, 5-летняя выживаемость составила при медуллярном раке 60%. Такой разброс в результатах лечения, несомненно, следует объяснить особенностями отбора больных в отдельные клиники и, вероятно, не всегда правильной морфологической интерпретацией опухоли.

Единодушной является точка зрения, что важнейшими прогностическими факторами при медуллярном раке щитовидной железы являются пол, возраст больных и стадия процесса.

Прогноз лучше у женщин моложе 40 лет на ранней стадии заболевания.

Существует мнение о том, что спорадические формы опухоли менее благоприятны, чем карциномы, являющиеся частью синдрома МЭН-Н [126, 153]. Однако, по данным S. Schroder [153], эта разница не очень убедительна. Ряд авторов приводят клинические наблюдения, свидетельствующие о худшем прогнозе при синдроме МЭН-Па, чем при синдроме МЭН-Пб [126].

В целом на всю группу медуллярных карцином щитовидной железы 5-летняя выживаемость после радикального оперативного вмешательства достигает 90-91% [111, 126]. Надо заметить, что при синдроме МЭН-Н прогноз зависит не только от результатов лечения медуллярной карциномы щитовидной железы, но и от поведения других опухолей, составляющих этот синдром.

Многочисленными исследованиями убедительно показано, что содержание и количество амилоида в строме опухоли, уровень содержания кальцитонина и РЭА в крови не имеют прогностического значения [153].

В отношении прогностического значения морфологического строения опухоли мнения противоречивы. Некоторые морфологи считают, что структура опухоли (преобладание веретенноклеточных или полигональных структур), а также иммунохимические особенности не влияют на прогноз [153]. Однако существует и иная точка зрения. Мономорфные и веретенноклеточные варианты медуллярных карцином по темпу роста приближаются к высокодифференцированным опухолям щитовидной железы, а полиморфноклеточные — к анапластическим опухолям.

По данным Н. Ю. Бомаш [12], опухоли, построенные из веретенообразных клеток с выраженным полиморфизмом, прогностически неблагоприятны. В наблюдавшейся нами группе больных медуллярным раком щитовидной железы из 12, погибших в отдаленные сроки после операции, 8 имели опухоли преимущественно веретенноклеточного строения. Наши наблюдения позволяют считать, что клеточный полиморфизм является важным прогностическим фактором при медуллярных карциномах.

Глава 15

АНАПЛАСТИЧЕСКИЙ РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Среди злокачественных опухолей щитовидной железы доля анапластических карцином невелика. По литературным данным, частота их среди всех злокачественных опухолей щитовидной железы колеблется от 3 до 33%, составляя в среднем 10-15% [12, 94, 156]. Столь заметный разброс в частоте анапластического рака щитовидной железы объясняется тем, что некоторые исследователи относят к группе недифференцированных опухолей карциномы солидного строения.

Следует заметить, что все госпитальные статистики не дают никакого, даже самого приблизительного, представления о заболеваемости анапластическими опухолями, поскольку по большей части речь идет о больных, не подлежащих хирургическому лечению, а проводимая консервативная, преимущественно симптоматическая, терапия нередко осуществляется в амбулаторных условиях. Примечательно, что рост частоты злокачественных опухолей щитовидной железы в течение последних 20 лет происходит прежде всего за счет высокодифференцированных карцином. Отмечена даже определенная тенденция к снижению частоты анапластических тиреоидных опухолей [156].

Среди больных, оперированных в НИИ онкологии по поводу рака щитовидной железы, анапластические карциномы составили всего 2,8%.

Низкодифференцированные (анапластические) опухоли щитовидной железы наблюдаются преимущественно у лиц старшей возрастной группы (старше 60 лет). Основная особенность этих новообразований заключается в чрезвычайно быстром, бурном росте первичной опухоли. Регионарные и гематогенные (преимущественно легочные) метастазы появляются достаточно рано, но в клинической картине превалируют симптомы, связанные с бы-

стрым, разрушающим ростом первичной опухоли. Анапластические карциномы щитовидной железы являются примером наиболее злокачественных эпителиальных опухолей у человека [13, 94]. Длительность существования клинических проявлений заболевания до госпитализации составила в среднем 3,5 мес. Несмотря на такой короткий анамнез, у всех больных к моменту госпитализации опухоль щитовидной железы была значительных размеров и квалифицировалась как T₃-T₄.

Чрезвычайно быстрый темп и диффузный, инфильтративный характер роста — это основные клинические отличия анапластических карцином от опухолей дифференцированного строения. Эти особенности определяют характер жалоб больного и объективные проявления заболевания.

К моменту госпитализации все больные, страдающие анапластическим раком щитовидной железы, имели опухоль, вызывающую деформацию шеи.

Быстрый рост опухоли сопровождается неизбежным некрозом ее, а всасывание продуктов распада вызывает явления общей интоксикации: лихорадку, слабость, анемию. Такого рода общие проявления заболевания наблюдались у 1/3 больных анапластическим раком и, как было отмечено, совершенно отсутствовали при дифференцированных карциномах щитовидной железы.

Местно недифференцированный рак щитовидной железы определяется как плотная, бугристая опухоль, нередко занимающая все отделы железы и имеющая характер инфильтрата. Регионарные метастазы появляются рано, но в отличие от метастазов дифференцированных карцином они представлены конгломератами спаянных между собой узлов, которые сливаются с первичной опухолью в единый опухолевый инфильтрат, занимающий всю переднюю поверхность шеи. В некоторых случаях регионарные метастазы определяются четко. Бурно растущая опухоль быстро выходит за пределы щитовидной железы и распространяется на соседние анатомические образования, что проявляется соответствующими клиническими симптомами.

Прежде всего, прорастая в окружающие претрахеальные мышцы, опухоль фиксируется и не смещается при глотании. Достаточно быстро в процесс вовлекается кожа, последняя становится гиперемированной, инфильтрированной, изъязвляется, возникает опасность кровотечения. Клиническая картина нарастает столь

быстро, что прогрессирующая гиперемия и присоединяющаяся лихорадка создают ложное впечатление о возможной воспалительной природе процесса. Мы наблюдали 2 пациентов, страдающих анапластическим раком щитовидной железы, которые были ранее госпитализированы по экстренным показаниям с диагнозом острый струмит и флегмона шеи и которым было произведено рассечение инфильтрата на шее.

При рентгенологическом обследовании больных с анапластическим раком щитовидной железы определяется различной степени смещение и сдавление трахеи в шейном, а при поражении медиастинальных лимфатических узлов — и в грудном отделе. При рентгеноскопии пищевода может быть обнаружено сдавление или даже инфильтрация его стенок.

Дифференциальный диагноз в начальных стадиях заболевания необходимо проводить с аутоиммунным тиреоидитом и злокачественной лимфомой. В сомнительных случаях наиболее информативным диагностическим методом является пункционная биопсия опухоли.

Примечательно, что, несмотря на почти полное замещение ткани щитовидной железы опухолью, у больных нет признаков гипотиреоза. Это можно объяснить компенсаторной гиперфункцией оставшейся ткани щитовидной железы.

Лечение больных анапластическим раком щитовидной железы является трудной задачей. К моменту госпитализации у большинства пациентов существует опухоль значительных размеров, выходящая за пределы железы. В связи с этим возникает необходимость в обширных оперативных вмешательствах, которые зачастую оказываются паллиативными. По данным литературы, 5-летняя выживаемость при анапластическом раке щитовидной железы составляет всего 5-7% [13, 94]. При этом 90% пациентов погибают в течение первого года после установления диагноза. Важно подчеркнуть, что результаты лечения не зависят от объема операции. По мнению К. Aldinger [94], анапластический рак щитовидной железы с самого начала следует рассматривать как генерализованный процесс.

Таким образом, лечение больных, страдающих анапластическим раком щитовидной железы, — это не хирургическая проблема. Значит ли такое положение, что больного с анапластическим раком щитовидной железы вообще не следует оперировать? Столь

категорично отвергать саму возможность оперативного вмешательства у этих больных, разумеется, нельзя. Большинство клиницистов справедливо считают, что если возможно выполнение радикальной операции, то ее следует производить [79]. Однако ограничиваться оперативным вмешательством нельзя, и только при комбинированном лечении анапластических карцином щитовидной железы можно рассчитывать на сколько-нибудь благоприятный результат.

Какой должна быть последовательность лечебных мероприятий у больного, страдающего анапластический карциномой щитовидной железы?

Принципиально правильнее начинать с лучевой терапии, а затем проводить операцию и химиогормонотерапию. Однако если возможность выполнения радикальной операции не вызывает сомнений, то экстирпация щитовидной железы может быть первым этапом комбинированного лечения. Многочисленные данные литературы и наш собственный клинический опыт свидетельствуют о том, что обширные комбинированные резекции при недифференцированном раке щитовидной железы не оправданы, так как они носят заведомо нерадикальный характер и не дают сколько-нибудь стойких результатов. Такие операции приносят только дополнительные страдания больному.

Драматическая ситуация возникает, когда больной анапластический раком щитовидной железы поступает в стационар по экстренным показаниям, обычно в связи со стенозом трахеи. В таких случаях положение дежурного хирурга очень сложное. Дело в том, что при наличии большой опухоли на передней поверхности шеи даже наложение трахеостомы — технически весьма непростая задача. Только попытка положить больного может привести к асфиксии, интубация трахеи также может быть затруднена вследствие резкого смещения и сужения ее просвета. А. Ф. Романчишен [79] считает, что в таких случаях следует стремиться максимально полно удалить опухоль, чтобы избавить хотя бы на время больного от мучительного удушья. Такая тактика представляется спорной, прежде всего потому, что продолжительность жизни больных после подобных вмешательств очень мала. По данным А. Ф. Романчишена, она составляет в среднем 1,8 мес. При этом нужно учесть «качество жизни» этих пациентов. Разумеется, трудно предложить четкие рекомендации в отношении этих тяжелых больных. Несомненно только,

что такого рода заведомо нерадикальные вмешательства должны быть минимальными по объему и носить чисто симптоматический характер.

В отличие от дифференцированных опухолей щитовидной железы, анапластические карциномы чувствительны к химиотерапии. Наиболее эффективными препаратами при них являются адриамицин, блеомицин. Предложены различные комбинации химиопрепаратов для лечения анапластических карцином щитовидной железы. J. Kim, R. Leeper [129] получили хорошие результаты от комбинированной лучевой и химиотерапии. Облучение (в дозе 1,6 Гр) проводилось дважды в день 3 раза в неделю. Один раз в неделю за 1,5 ч до облучения больному вводили адриамицин (10 мг/кг). Курс лечения проводился в течение 6 нед. Суммарная очаговая доза лучевого воздействия составила 57 Гр. Shaha [156] рекомендует химиотерапию доксорубицином и лучевую терапию.

Надо заметить, что опыт в химиотерапии анапластических карцином щитовидной железы пока сравнительно невелик, но с ним, несомненно, связаны определенные надежды. Пока же результаты лечения больных анапластическим раком щитовидной железы плачевны. В наблюдаемой нами группе больных ни один не прожил 5 лет от начала заболевания. При этом 80% пациентов погибли в течение первого года после лечения. Непосредственные причины смерти больных связаны с бурным ростом первичной опухоли. Обычно больные погибают от асфиксии или кровотечения из распадающейся опухоли.

Макроскопически анапластический рак щитовидной железы имеет вид плотного бугристого узла больших размеров, прорастающего в мышцы шеи, возможно преимущественное поражение одной из долей. Нередко опухоль симметрично поражает все отделы щитовидной железы.

Анапластические карциномы, в отличие от дифференцированных форм рака щитовидной железы, характеризуются ярко выраженными морфологическими признаками злокачественного роста: атипия, клеточный и ядерный полиморфизм, высокая митотическая активность, отчетливые признаки инвазивного роста [12].

В зависимости от преобладания тех или иных клеточных структур по классификации ВОЗ различают следующие варианты анапластических карцином: веретено клеточный, гигантоклеточный и мелкоклеточный рак (рис. 23).

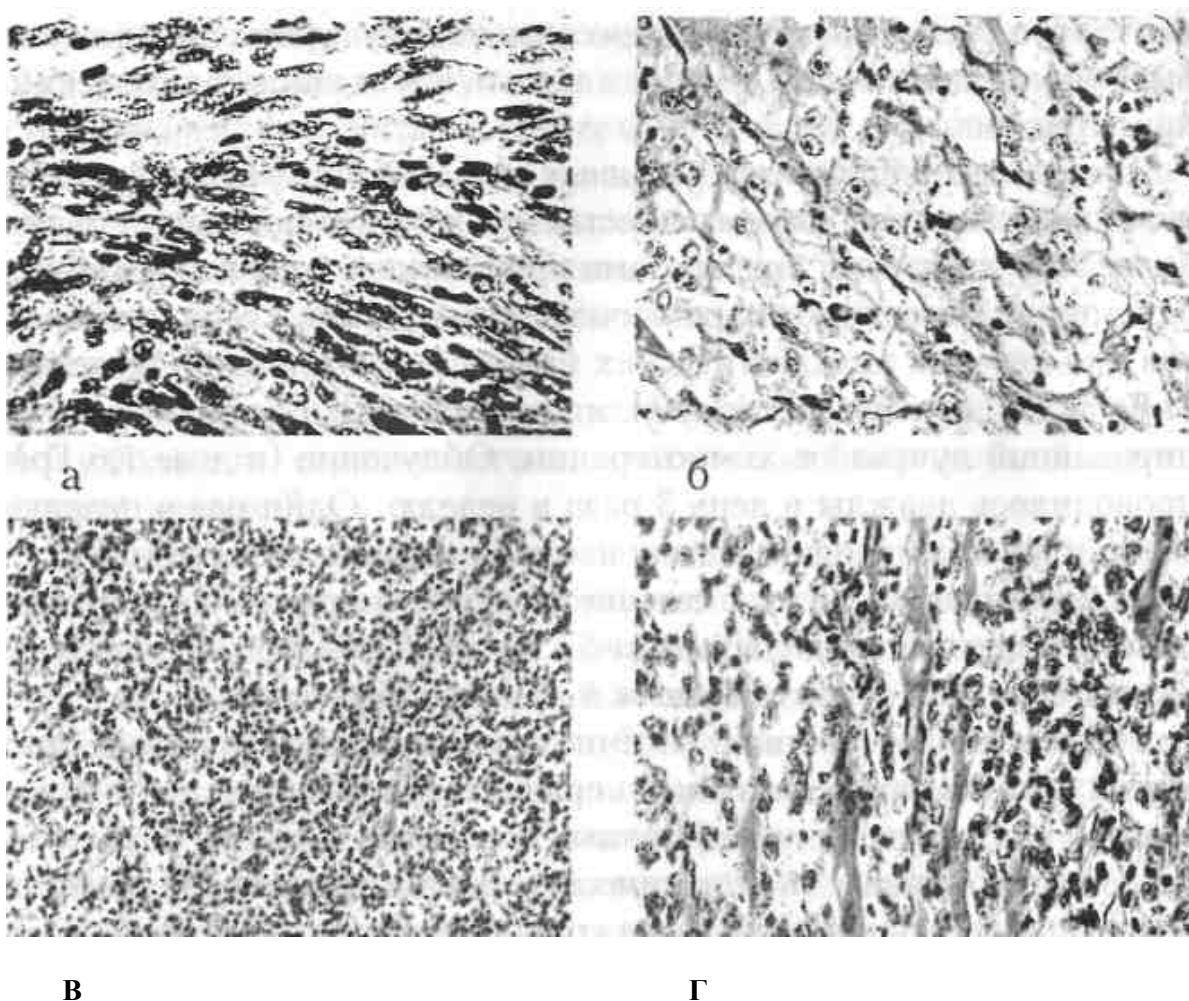


Рис. 23. Низкодифференцированный рак щитовидной железы.
Окраска гематоксилином-эозином.

а — веретенноклеточный вариант, х500; б — крупноклеточный вариант, х500; в — мелкоклеточный вариант, х200; г — мелкоклеточный рак инфильтрирует мышцу, х550.

Глава 16

СОЧЕТАНИЕ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ДРУГИМИ ОПУХОЛЯМИ

Вопрос о первично-множественных злокачественных опухолях становится все более актуальным'. Число первично-множественных новообразований растет. Особенно часты множественные гормонозависимые опухоли у женщин [10, 68]. Рост числа полинеоплазий объясняется несколькими обстоятельствами. Современные достижения хирургического и комбинированного лечения злокачественных опухолей позволили заметно увеличить продолжительность жизни онкологических больных, и таким образом возросла потенциальная возможность возникновения и клинического проявления новой опухоли. Благодаря усовершенствованию методов диагностики и диспансерному наблюдению улучшились возможности выявления метакронных опухолей. Наконец, возросла общая заболеваемость гормонозависимыми опухолями органов репродуктивной системы женщин.

Среди факторов, предрасполагающих к развитию полинеоплазии, необходимо отметить эндокринно-метаболические нарушения (расстройства жирового и углеводного обмена), закономерно возникающие по мере старения и обозначенные как синдром канкрофилии [10, 29, 30], генетические дефекты, роль которых установлена в отношении синдрома МЭН [19, 25, 35], а также возможный отсроченный канцерогенный эффект лучевого и комбинированного лечения первой опухоли (см. главу 11).

В последние годы внимание исследователей привлекают синдром множественных эндокринных неоплазий. Синдром МЭН-II включает медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитому и опухоли или гиперплазию паратиреоидных желез (см. главу 14). Но если сочетание медуллярного рака щитовидной железы с другими злокачественными опухолями явление закономерное, то при других дифференцированных тиреоидных кар-

циномах подобное сочетание наблюдается сравнительно редко [47, 79].

По данным литературы, частота первично-множественных злокачественных опухолей с локализацией одной из них в щитовидной железе колеблется от 0,62% до 17% [68]. Следует отметить, что большинство авторов сообщают только факт сочетания рака щитовидной железы со злокачественными опухолями другой локализации, но не делают попытки объяснить этот факт.

Среди 1089 больных, которые лечились по поводу рака щитовидной железы, у 70 (6,4%) были синхронные или метасинхронные злокачественные опухоли другой локализации. Первично-множественные опухоли наблюдались у 65 из 849 женщин (7,6%) и у 5 из 240 мужчин (2,0%) в возрасте от 8 до 80 лет. Анализ этой группы больных позволяет выявить некоторые закономерности возникновения первично-множественных опухолей, по крайней мере в части случаев.

Наиболее частым было сочетание рака щитовидной и молочной желез. Такая комбинация злокачественных новообразований наблюдалась у 33 из 65 (50%) женщин с первично-множественными опухолями. Аналогичные данные приводятся в литературе. Е. Ron и соавт. [145] обобщили материал Connecticut Tumor Registry и установили, что среди 1487 больных раком щитовидной железы вторая опухоль развилась у 97 (8,5%) пациентов, в том числе у 34 (3,5%) больных был рак молочной железы. Таким образом, у больных раком щитовидной железы наиболее частой второй опухолью был рак молочной железы. Из 36 542 больных раком молочной железы вторая опухоль развилась у 3147 (8,6%) пациенток, в том числе рак щитовидной железы у 24 (менее 1%). Авторы приходят к выводу, что, независимо от последовательности развития опухолей (рак молочной железы — рак щитовидной железы — рак молочной железы), наибольший риск развития второй карциномы у женщин старше 40 лет.

Подобное сочетание злокачественных опухолей, несомненно, не является случайным. По мнению ряда исследователей, при злокачественных опухолях молочной и щитовидной желез возможны сходные эндокринно-метаболические нарушения, что объясняется прежде всего общей регуляцией этих органов [10, 29]. Известно, что тиреотропин и пролактин имеют общий релизинг-

гормон. Выявлена линейная зависимость между концентрацией тиреотропина и пролактина. Поэтому можно представить себе, что нарушение центрального звена регуляции создает благоприятный фон для развития опухолей щитовидной и молочной желез.

А. Loeser (1954) впервые отметил связь между раком молочной железы и тенденцией к гипотиреозу.

Нарушение функции щитовидной железы играет особенно важную роль в патогенезе рака молочной железы у молодых женщин (до 35 лет). Эта зависимость настолько характерна, что выделена особая патогенетическая форма рака молочной железы — тиреоидная форма [10].

Как показали наши наблюдения, у оперированных по поводу рака щитовидной железы больных (особенно в старшей возрастной группе) заместительная терапия тиреоидными гормонами не всегда позволяет снизить концентрацию ТТГ в крови. Стойкий высокий уровень ТТГ и пролактина является неблагоприятным фактором, который может сыграть определенную роль в развитии рака молочной железы.

Анализ сведений о больных, страдавших первично-множественным раком щитовидной и молочной желез, показывает, что группа эта очень неоднородна. В зависимости от последовательности выявления опухолей обеих локализаций, можно выделить два варианта:

- 1) синхронные первично-множественные опухоли (9 больных - 27%);
- 2) метакронные первично-множественные опухоли (24 больных - 73%).

У 9 больных первой опухолью был рак щитовидной железы, а у 24 — молочной железы.

Почти все больные, оперированные по поводу синхронно развившихся карцином щитовидной и молочной желез, были в глубокой менопаузе. Средний возраст их составил 60 лет. Только одна больная в этой группе была в возрасте 42 лет. Таким образом, практически все женщины с синхронными карциномами щитовидной и молочной желез находились в том возрасте, который рассматривается как фактор риска в отношении опухолей обеих локализаций.

При метакронном развитии новообразований интервал между выявлением первой и последующих опухолей колебался от 5 до

24 лет. Средний возраст женщин, у которых первой опухолью был рак молочной железы, составил 47 лет, а в группе первоначально леченных по поводу рака щитовидной железы — 49 лет.

Обращает на себя внимание тот факт, что у 7 из 24 больных, впервые обратившихся в НИИ онкологии по поводу рака молочной железы, в комплекс лечебных мероприятий входила лучевая терапия (с облучением надключичных зон). Естественно считать, что рак щитовидной железы, развившийся у этих пациенток в отдаленные сроки после лечения по поводу карциномы молочной железы (через 8, 16 и 24 года), является радиоиндуцированным.

Вторым по частоте было сочетание рака щитовидной железы с опухолями репродуктивных органов (табл. 8).

Как видно из табл. 8, опухоли репродуктивных органов наблюдались у 18 (27,6%) из 65 женщин с первично-множественными карциномами. У 10 из этих женщин первая опухоль локализовалась в щитовидной железе. Только 20% больных этой группы к моменту выявления первой злокачественной опухоли были в возрасте до 40 лет, а остальные 80% пациенток находились в менопаузе, т. е. в том возрасте, для которого характерно учащение опухолей репродуктивных органов всех локализаций.

У 8 больных возникновению рака щитовидной железы предшествовала лучевая терапия, проводившаяся по поводу опухолей головы и шеи (рак нижней губы, носоглотки, злокачественная лимфома). Если прибавить к этой группе 7 больных, получавших лучевую терапию по поводу рака молочной железы, то всего было 15 (23%) радиоиндуцированных злокачественных опухолей щитовидной железы.

Таблица 8

**Опухоли репродуктивных органов у больных
раком щитовидной железы**

Локализация опухоли	Число больных
Эндометрий	8
Шейка матки	2
Яичники	6
Вульва	2
Всего	18

К сожалению, у большинства больных лучевая терапия проводилась в других лечебных учреждениях, и мы не всегда располагаем сведениями о режиме и суммарной дозе облучения. Однако известно, что эпителий щитовидной железы чрезвычайно чувствителен к ионизирующей радиации, а диапазон доз, способных индуцировать опухоль, очень велик (см. главу 11). По данным Ю. И. Москалева и В. Л. Стрельцовой [61], дозы от 0,065 до 12,5 Гр способны индуцировать опухоль щитовидной железы. Поэтому сам факт облучения области головы и шеи позволяет говорить о возможности развития индуцированной карциномы щитовидной железы.

Особенно примечателен тот факт, что все 5 мужчин с первично-множественными опухолями имели метакронные радиоиндуцированные карциномы щитовидной железы и в прошлом подвергались лучевой терапии по поводу рака нижней губы (3 больных), лимфогранулематоза и астроцитомы головного мозга. Интервал между лучевой терапией по поводу опухолей головы и шеи и операцией по поводу рака щитовидной железы колебался от 5 до 30 лет и составил в среднем 16,5 лет.

К радиоиндуцированным новообразованиям мы отнесли и 2 наблюдения рака пищевода у женщин, перенесших экстирпацию щитовидной железы с последующей лучевой терапией, которая осложнилась тяжелым лучевым эзофагитом и лейкопенией. У них соответственно через 7 и 5 лет после лечения развилась картина рака пищевода. Обе больные погибли. На аутопсии признаков рецидива рака щитовидной железы не обнаружено. Возможность развития рака пищевода и рака щитовидной железы у больных, подвергшихся облучению области шеи, описана в литературе.

Наконец, последнюю группу составили всего 4 женщины, у которых вторая опухоль развилась вне репродуктивной системы: рак толстой кишки (1); меланома кожи (1); злокачественная лимфома (1); рак желудка (1).

Оценивая в целом группу женщин с первично-множественными злокачественными опухолями, можно отметить следующее. У 78,4% пациенток было сочетание опухолей гормонопродуцирующих или гормонозависимых органов. Это позволяет рассматривать больных, страдающих или излеченных от опухоли одного из этих органов, как группу риска в отношении опухоли другой локализации в той же системе органов.

Наиболее неблагоприятным прогностическим моментом в отношении возможности развития рака щитовидной железы у ранее леченных по поводу опухолей женщин является облучение области головы и шеи. Сюда относятся и больные раком молочной железы, которым проводилось облучение шейно-надключичных зон.

Вероятность первичномножественных опухолей эндокринно-зависимых органов выше у больных старшей возрастной группы. Это обстоятельство можно объяснить с позиции «гипоталамической концепции» В. М. Дильмана [29]. По мнению В. М. Дильмана, повышение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к регулирующему действию периферических эндокринных желез является одной из причин возрастного патологического состояния, включающего развитие злокачественных опухолей. Яркой иллюстрацией этой мысли может быть следующее наблюдение.

Больная М., 33 лет, поступила в НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова в августе 1967 г. по поводу опухоли левой молочной железы. 12.08.67 г. произведена левосторонняя мастэктомия по Холстеду. Гистологическое заключение: скirroзидный рак. Через год обнаружен узел в левой доле щитовидной железы, который расценивался как аденома. 15.11.68 г. выполнена левосторонняя гемитиреоидэктомия. Гистологическое заключение: солидный рак с амилоидозом стромы. После операции начата гормонотерапия тиреоидином.

При очередном осмотре в январе 1971 г. обнаружены плотные увеличенные лимфатические узлы на боковой поверхности шеи слева. 04.03.71 г. произведена радикальная шейная лимфаденэктомия. Гистологическое заключение: метастазы солидного рака с амилоидозом стромы.

В июне 1978 г. больная заметила втяжение правого соска. Осмотрена в поликлинике НИИ онкологии, диагностирована карцинома правой молочной железы. После предоперационного курса лучевой терапии (суммарная очаговая доза 20 Гр) 12.07.78 г. произведена радикальная правосторонняя мастэктомия по Холстеду. Гистологическое заключение: скirroзидный рак. После операции получила 2 курса химиотерапии.

Летом 1982 г. появились кровянистые выделения из влагалища. Диагностирована карцинома тела матки. 13.08.82 г. произведена экстирпация матки с придатками. Гистологическое заключение: аденокарцинома без метастазов в лимфатических узлах. После операции начата гормонотерапия прогестинами (оксипрогестерона каприонат).

Таким образом, на протяжении 15 лет у больной развились метакронный билатеральный рак молочных желез, рак щитовидной железы и карцинома эндометрия. Все эти опухоли являются эндокринозависимыми. Следовательно, в данном конкретном наблюдении есть все основания полагать, что в основе возникновения множественных метакронно развившихся злокачественных новообразований лежат какие-то общие эндокринно-метаболические нарушения.

Примечательно также удивительно благоприятное клиническое течение множественных карцином, каждая из которых может быть источником генерализации процесса. Это наблюдение свидетельствует также о том, как важно своевременно диагностировать множественные метакронные опухоли и проводить их адекватное лечение.

Абсолютное большинство больных с первично-множественными опухолями имели высококодифференцированный рак щитовидной железы. Среди радиоиндуцированных опухолей высококодифференцированные карциномы составили 80% (табл. 9).

Как отмечено выше, нами выделено 3 патогенетических варианта папиллярного рака щитовидной железы, отличающиеся темпом роста и прогнозом. В анализируемой группе больных не было ни одного случая метастатического варианта опухоли. Этот факт примечателен, поскольку метастатический вариант папиллярного рака самый благоприятный в прогностическом отношении и наблюдается преимущественно у молодых женщин. В 76% наблюдений было локальный вариант опухоли, прогностически наименее благоприятный, чаще наблюдающийся у женщин старше 40 лет.

Таблица 9

Морфологическое строение опухолей щитовидной железы у больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями

Рак щитовидной железы	Число больных (%)
Папиллярный рак	44 (63,0)
Фолликулярный рак	20 (28,5)
Солидный рак	5 (8,5)
Анапластический рак	1
Всего	70(100)

Вопрос о прогнозе при первично-множественных новообразованиях представляет большой интерес с теоретических позиций и с чисто практической точки зрения. Существует мнение о том, что множественность опухолей не является отягощающим фактором и результаты лечения их не хуже, чем при аналогичных солитарных новообразованиях [68]. Оценить результаты лечения множественных злокачественных опухолей бывает непросто. Тот факт, что между лечением первой злокачественной опухоли и распознаванием последующих новообразований проходит 15-20 лет, убедительно свидетельствует об успешном лечении первой опухоли. В таких случаях судьба больного зависит от характера и стадии второго и последующих новообразований. Результаты же лечения этих вторичных опухолей определяются, в первую очередь, их своевременной диагностикой.

У 47% женщин с первично-множественными опухолями первым новообразованием был дифференцированный рак щитовидной железы. Из этих больных 6 умерли от генерализации второй злокачественной опухоли. Надо заметить, что неблагоприятный результат лечения второй злокачественной опухоли в ряде случаев связан не столько с ее фатальным течением, сколько с неправильной трактовкой имеющихся клинических симптомов и поздней диагностикой. Так, обеим больным, у которых развился радиоиндуцированный рак пищевода, при жизни не был поставлен правильный диагноз. Все клинические проявления расценивались как рецидив рака щитовидной железы с прорастанием стенки пищевода.

К сожалению, клинические проявления, связанные с ростом новой опухоли, часто расцениваются врачом как проявления прогрессирования первого новообразования (рецидив или метастазы). Естественно, что в таких случаях часто назначается только симптоматическая терапия или неадекватное противоопухолевое лечение и упускается время для выполнения радикального оперативного вмешательства. Убедительным примером является следующее наблюдение.

Больная К., 30 лет. В январе 1970 г. диагностирован лимфогранулематоз (смешанноклеточный вариант), IV 6 стадия. В онкологическом диспансере по месту жительства больной проведен курс рентгенотерапии (суммарная очаговая доза на левую шейно-надключичную область 34 Гр, левую подмышечную — 34 Гр) и курс химиотерапии. В июне 1970 г. госпитализирована в НИИ онколо-

гии. Проведен курс полихимиотерапии с хорошим эффектом. В августе 1973 г. проведен профилактический курс химиотерапии. До 1985 г. — стойкая ремиссия.

В феврале 1985 г. больная заметила узел на шее слева, в верхней трети. В онкологическом диспансере этот узел расценен как рецидив заболевания. Проведен курс лучевой терапии (телегамматерапия). Получила на боковую поверхность шеи справа 30,15 Гр и слева — 40, 15 Гр. Начат курс химиотерапии, который пришлось прекратить из-за лейкопении. Эффекта от проведенной терапии не получено.

В ноябре 1985 г. с предположительным диагнозом «рецидив лимфогранулематоза» госпитализирована в НИИ онкологии. Состояние удовлетворительное. Справа кпереди от грудиноключично-сосцевидной мышцы определяется плотный гладкий узел 3х2 см. Щитовидная железа небольшая, в проекции верхнего полюса левой доли неотчетливо определяется уплотнение (около 0,5 см). Другие группы периферических лимфатических узлов не определяются. Высказано предположение о том, что у больной радиоиндуцированный рак щитовидной железы с метастазами в лимфатические узлы шеи слева. Пункционная биопсия лимфатического узла подтвердила этот диагноз. 6.11.85 г. произведена субтотальная резекция щитовидной железы (оставлен верхний полюс правой доли) и фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи слева. Гистологическое заключение: папиллярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлах шеи.

Это наблюдение поучительно. После длительной ремиссии у больной появился единственный узел на шее и не было никаких других признаков рецидива лимфогранулематоза. Локализация и консистенция узла были не характерны для системного процесса. В такой ситуации, несомненно, было ошибкой начинать повторный курс лучевой терапии и химиотерапию, не имея морфологической верификации процесса.

Таким образом, данные литературы и наши наблюдения убедительно свидетельствуют об увеличении числа первично-множественных опухолей с локализацией одной из них в щитовидной железе. Этот рост происходит, прежде всего, за счет множественных гормонозависимых опухолей у женщин и за счет радиоиндуцированных карцином. Патогенетический подход к изучению первично-множественных злокачественных опухолей позволяет более осмысленно подходить к формированию «групп риска» возникновения эндокриннозависимых и индуцированных ново-

образований и существенно меняет представление об организации диспансерного наблюдения за онкологическими больными, подвергнутыми радикальному лечению (111 клиническая группа). В задачу такого наблюдения входит не только оценка проведенного лечения (диагностика и лечение рецидива и метастазов, а также поздних послеоперационных и лучевых осложнений), но и целенаправленное выявление метакронных опухолей, возможность возникновения и локализацию которых часто можно прогнозировать. Так, например, больные раком молочной железы, злокачественными лимфомами, опухолями ЛОР-органов, лечение которых включало облучение области шеи, надключичных областей, представляют собой группу риска в отношении рака щитовидной железы. В процессе диспансерного наблюдения за этими больными необходимо учитывать возможность развития радиоиндуцированного рака щитовидной железы.

В группе больных, у которых злокачественная опухоль возникла на фоне выраженных расстройств гомеостатической эндокринной регуляции (синдром канкрофилии), в процессе диспансерного наблюдения возможна попытка коррекции этих метаболических нарушений с целью профилактики развития полинеоплазий. Первые результаты такой метаболической реабилитации весьма обнадеживают [30].

Глава 17 РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ

Рак щитовидной железы является наиболее частой эпителиальной злокачественной опухолью у детей. В общей структуре детской онкологической заболеваемости карциномы щитовидной железы занимают скромное место, заметно уступая лейкозам и злокачественным лимфомам.

Рак щитовидной железы составляет 1-3% всех опухолей и 8-15% солидных злокачественных опухолей головы и шеи у детей [72].

Необходимо отметить, что частота рака щитовидной железы у детей неуклонно и повсеместно растет. В отечественной литературе до середины 70-х годов XX века приводятся только единичные клинические наблюдения злокачественных опухолей щитовидной железы в детском возрасте [26]. За последние годы число подобных сообщений заметно возросло [28, 31, 67, 73].

Лучевой канцерогенез занимает существенное место в патогенезе злокачественных опухолей щитовидной железы. Тиреоидный эпителий у детей особенно чувствителен к ионизирующему излучению. Именно с радиационным воздействием отчетливо связывают два региональных подъема заболеваемости раком щитовидной железы в детском возрасте — в США в 50-60-х годах и в Японии за последние 20 лет (см. главу 11).

По данным М. А. Жуковского [35], у 80% детей, страдавших раком щитовидной железы, в раннем детстве проводилась лучевая терапия на область головы и шеи. Заболеваемость раком щитовидной железы у детей резко возросла за последние 10 лет в районах, пострадавших после аварии на Чернобыльской АЭС [23, 28, 67, 73]. До аварии в Белоруссии рак щитовидной железы составлял менее 0,5% всех злокачественных опухолей у детей. По сведениям Е. П. Демидчика и соавт. [28], с 1983 по 1985 гг. в Белоруссии было зарегистрировано всего двое, а за 1992-1994 гг. — уже 226 детей, страдавших раком щитовидной железы. Такое же положение создалось и в ряде рай-

онов России, которые подверглись загрязнению радиоактивными осадками [23].

Максимальное число заболевших выявлено среди детей, которым было менее четырех лет к моменту аварии. Б. М. Втюрин и соавт. [23] отмечают более агрессивное течение заболевания у этих детей. Свидетельством агрессивного роста являлись значительные размеры опухоли, инвазивность, многофокусность, частое поражение регионарных лимфатических узлов. Подобная особенность биологического поведения рака щитовидной железы в детском возрасте в нашей литературе отмечена впервые.

Разумеется, радиационное воздействие не является единственной причиной развития рака щитовидной железы у детей. Определенную роль играет и наследственный фактор. Но все-таки среди возможных патогенетических механизмов лучевой канцерогенез щитовидной железы у детей занимает приоритетное место.

Злокачественные опухоли щитовидной железы наблюдаются преимущественно у детей старше 10 лет, хотя заболевание возможно и в раннем возрасте [31, 72]. Надо заметить, что рак щитовидной железы у детей до 5 лет является казуистикой.

Под нашим наблюдением находился 61 пациент, которым к началу заболевания раком щитовидной железы было не более 15 лет, самому младшему — 6,5 лет. Среди этих больных было 34 девочки и 27 мальчиков. Соотношение девочек и мальчиков составило 1:0,8. Незначительное преобладание девочек среди больных раком щитовидной железы — характерная особенность, отмеченная в литературе. Для сравнения следует отметить, что тиреотоксикоз наблюдается у девочек в 10 раз чаще, чем у мальчиков [31]. Как было показано выше, среди больных раком щитовидной железы в старших возрастных группах различия по полу выражены более отчетливо. Отсутствие зависимости от пола в частоте заболевания раком щитовидной железы в детском возрасте подтверждает высказанную ранее точку зрения, что в канцерогенезе щитовидной железы у детей ведущую роль играют экзогенные факторы, вероятность воздействия которых одинакова для детей обоего пола. Таким важнейшим экзогенным фактором является радиационное воздействие.

Клиническая картина рака щитовидной железы у детей имеет определенные особенности. Прежде всего, следует отметить, что у детей в большей степени, чем у взрослых, преобладают вы-

сокодифференцированные формы опухолей (папиллярные и фолликулярные раки). Однако в литературе описаны наблюдения медуллярного рака щитовидной железы у детей, особенно при семейной форме заболевания. Наблюдения анапластического рака щитовидной железы у детей единичны и скорее являются казуистикой.

Из 61 наблюдаемого нами больного у 59 (96,7%) были дифференцированные карциномы (папиллярный и фолликулярный рак), и только две девочки-близнецы страдали медуллярным раком щитовидной железы. Следует подчеркнуть, что признаки общей интоксикации (лихорадка, слабость, уменьшение массы тела, изменения периферической крови) настолько не характерны для дифференцированного рака щитовидной железы, что могут быть использованы в детской практике для дифференциальной диагностики, прежде всего с лимфомами, туберкулезным лимфаденитом.

Некоторые авторы отмечают, что рак щитовидной железы у детей сопровождается явлениями гипотиреоза [26, 31]. Мы ни разу не наблюдали клинических признаков гипофункции щитовидной железы, так же как и явлений тиреотоксикоза, который возможен при тиреоидной карциноме у детей [31].

Преимущественно высокодифференцированный характер карцином щитовидной железы у детей определяет клиническую картину заболевания. Необходимо отметить, что дифференцированные карциномы щитовидной железы у детей обладают, пожалуй, еще большей лимфоинвазивностью, чем у взрослых. К моменту госпитализации из 49 первичных больных раком щитовидной железы у 39 (80%) были регионарные метастазы. У 51% детей регионарные метастазы были первым клиническим проявлением заболевания.

Таким образом, отчетливо преобладал метастатический вариант дифференцированного рака щитовидной железы. За последние годы у детей увеличилось число случаев локального варианта дифференцированного рака щитовидной железы. Надо заметить, что при наличии одиночного узла в щитовидной железе вероятность его злокачественной природы у детей заметно выше, чем у взрослых. Все это заставляет настороженно относиться к одиночным узловым образованиям в щитовидной железе у детей и придерживаться активной тактики.

Первичная опухоль щитовидной железы у детей редко достигает больших размеров. Поэтому ни у кого из первичных боль-

ных не было клинических признаков компрессии трахеи или пищевода, осиплости голоса. Выраженные дыхательные расстройства мы наблюдали только у 1 пациента, у которого рецидивная опухоль щитовидной железы прорастала стенку трахеи.

Гематогенные метастазы дифференцированного рака щитовидной железы у детей поражают преимущественно легкие. Частота их у первичных больных составляет 18-26% и достигает 42% при рецидивах заболевания [72]. Надо заметить, что и в данном случае госпитальная статистика более отражает состав наблюдаемых больных, чем истинную частоту гематогенных метастазов. Однако эти сведения убедительно свидетельствуют о том, что гематогенные метастазы рака щитовидной железы у детей не являются редкостью. Характерная особенность легочных метастазов рака щитовидной железы у этой, самой молодой возрастной группы больных заключается в том, что метастатическое поражение носит, как правило, милиарный характер и прогностически благоприятно. Было отмечено, что поражение легких чаще наблюдается у детей, у которых имелись метастазы в нижних паратрахеальных лимфатических узлах, лежащих вдоль возвратных нервов. У этой группы больных обычно были поражены и медиастинальные узлы. Эти данные позволили ряду клиницистов рассматривать милиарные легочные метастазы у детей как своеобразную форму лимфогенного метастазирования [139]. Правильная трактовка сути метастазирования (этап лимфогенного распространения или гематогенная диссеминация), разумеется, имеет огромное значение для оценки тяжести процесса и прогноза. Аргументы, которые приводят в пользу лимфогенного пути поражения легких, представляются весьма убедительными. Возможно, с этим связаны обнадеживающие результаты лучевого лечения легочных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы в детской практике [72].

Несмотря на наличие четкой симптоматики и доступность щитовидной железы и зон регионарного метастазирования для физикального исследования, диагностика тиреоидных карцином у детей вызывает серьезные затруднения. Свидетельством этого является длительный анамнез заболевания у большинства пациентов.

В анализируемой группе только у 25% детей рак щитовидной железы был распознан в течение года от появления клинических признаков заболевания. У 39,2% больных от начала заболева-

ния прошло более 5 лет, в том числе у 17,8% пациентов — даже более 10 лет. У 60% первичных больных раком щитовидной железы при первом обращении к врачу был поставлен диагноз лимфаденит или туберкулезный лимфаденит. Дети находились длительное время под наблюдением фтизиатра, получали специфическую антибактериальную терапию, и, что особенно опасно, нередко им назначались физиотерапевтические процедуры.

Примером ошибок в диагностике рака щитовидной железы у детей может быть следующее наблюдение.

Светлана Б., 17 лет, поступила в НИИ онкологии в ноябре 1968 г. с жалобами на наличие опухолевых образований на шее с обеих сторон.

Больна с 6 лет (с 1956 г.), когда мать заметила узел на шее справа, кпереди от грудиноключично-сосцевидной мышцы. Узел постепенно увеличивался, рекомендовано наблюдение. В 1965 г. узел был иссечен и расценен как киста шеи. К 1967 г. на шее появились 3 аналогичных узла, которые располагались вдоль грудиноключично-сосцевидной мышцы. При повторных пункциях этих образований получена бурая жидкость. В апреле 1968 г. девочка консультирована фтизиатром и проведен курс антибактериальной терапии, без эффекта.

В июне 1968 г. опухолевый узел на шее иссечен. Гистологическое заключение: сосочковая цистоаденома. После операции проведен курс телегамматерапии на область шеи с обеих сторон.

При поступлении состояние удовлетворительное, видимая деформация шеи. Щитовидная железа увеличена за счет левой доли, в верхнем полюсе которой определяется узел размером 2 см. Правая доля небольшая, мягкая. Конгломерат плотных узлов на боковой поверхности шеи слева (увеличены все группы яремных лимфатических узлов), справа кпереди от грудиноключично-сосцевидной мышцы — плотный узел около 2 см (верхний яремный). Диагноз: рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлах шеи с обеих сторон.

18.11.68 г. — операция: экстирпация щитовидной железы, операция Крайла слева, фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи справа. Гистологическое заключение: папиллярный рак с множественными метастазами в лимфатических узлах. Послеоперационный период без осложнений. Осмотрена в 1992 г. Признаков рецидива заболевания нет. Замужем. Имеет двоих детей.

Таким образом, при распознавании рака щитовидной железы у детей допускают те же диагностические ошибки, что и у взрос-

лых. Однако ответственность врача при этом выше, поскольку ребенок чаще осматривается врачом и сам факт изменений щитовидной железы или регионарных лимфатических узлов у детей, как правило, устанавливается раньше, чем у взрослых. Поэтому судьба ребенка целиком зависит от того, как врач будет трактовать выявление изменения. Анализ ошибок, допущенных при распознавании рака щитовидной железы у детей, показывает, что они, как правило, обусловлены недостаточным знанием педиатров особенностей клинической картины рака щитовидной железы у детей, а также отсутствием у них должной онкологической настороженности.

Нередко все еще сказывается прочный стереотип врачебного мышления относительно чрезвычайной редкости злокачественных опухолей у детей. К сожалению, реальная действительность заставляет отойти от этого стереотипа. Онкологическая настороженность у педиатра — это требование времени. Она должна проявляться и в тактике врача по отношению к увеличенным периферическим лимфатическим узлам у детей. В таких случаях должно быть непреложным правилом начинать лечение, особенно если оно включает физиотерапевтические процедуры, только после исключения опухолевой природы процесса.

В диагностике рака щитовидной железы у детей очень важную роль играет тщательно собранный анамнез. При этом специально следует уточнить возможность радиационного воздействия на щитовидную железу (лучевая терапия на область головы и шеи; проживание в районах с неблагоприятным радиационным фоном или эндемичных по зобу), а также семейный анамнез в отношении заболеваний щитовидной железы.

Обследование ребенка при любом заболевании должно быть проведено в максимально сжатые сроки и по возможности безболезненно. Поэтому в детской практике особенно важен выбор наиболее информативных диагностических методик в наиболее рациональной последовательности. Понятно, что при этом еще большее значение, чем у взрослых, приобретает безопасность и простота диагностических процедур.

Исходя из нашего клинического опыта, мы полагаем, что у детей оптимальным является проведение диагностических мероприятий в следующей последовательности:

— тщательное физикальное исследование щитовидной железы и зон регионарного метастазирования;

- УЗИ щитовидной железы;
- пункционная биопсия метастатического узла и/или первичной опухоли.

Если пункционная биопсия не позволяет верифицировать природу процесса, то мы прибегаем к ножевой биопсии. Нам представляется, что в детской практике должны быть резко ограничены показания ко всем инвазивным методам исследования. Мы не пользуемся при обследовании детей тиреоидолимфографией и принципиально возражаем против выполнения ангиографии, которая применяется в онкопедиатрических отделениях [72]. По нашему мнению, правильный диагноз рака щитовидной железы у детей можно поставить с помощью простых, совершенно безопасных и более информативных методик

Обследование детей, страдающих раком щитовидной железы, разумеется, предполагает осмотр оториноларинголога и обязательную рентгенографию легких. Но мы категорически исключаем радионуклидные методы обследования детей с заболеваниями щитовидной железы (речь идет, разумеется, о первичных больных). Ценность этих исследований для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных процессов в щитовидной железе невелика, а дополнительная лучевая нагрузка в случаях, когда опухоли нет, совершенно недопустима. Однако важность этих методик не вызывает никаких сомнений в случае местного рецидива рака щитовидной железы, а также для диагностики гематогенных метастазов и выяснения их способности накапливать радиоактивный йод.

Дифференциальная диагностика рака щитовидной железы у детей не имеет принципиальных особенностей по сравнению со взрослыми. В детской практике чаще возникает необходимость в дифференциальной диагностике между раком щитовидной железы, банальным лимфаденитом и злокачественными лимфомами. Такой вопрос, естественно, возникает при метастатическом варианте дифференцированного рака щитовидной железы, особенно если первичная опухоль четко не выявляется.

Сходную с карциномой щитовидной железы картину может представлять АТ, особенно протекающий с «сочувственным» шейным лимфаденитом. Понятно, что в подобных ситуациях уточнение диагноза принципиально влияет на выбор лечебной тактики. Поэтому мы стремимся к обязательной морфологической ве-

рификации патологического процесса у детей до начала лечебных мероприятий. Этим правилом можно пренебречь при наличии узла в щитовидной железе без поражения регионарных лимфатических узлов. В таком случае прямо показана операция, объем которой будет зависеть от результатов ревизии. При наличии регионарных метастазов необходимо доказать, что источником ме-тастазирования является карцинома щитовидной железы.

Примером диагностических трудностей может быть следующее клиническое наблюдение

Антон К., 12 лет, поступил в детское отделение НИИ онкологии в сентябре 1984 г. с жалобами на наличие опухоли на шее справа. Болен с февраля 1983 г., когда заметил узел на шее справа. Осмотрен врачом в марте 1983 г., рекомендовано наблюдение. При поступлении состояние удовлетворительное. Деформация шеи. Справа спереди от грудиноключично-сосцевидной мышцы определяется плотный узел около 2 см, ниже еще один узел 1,5 см. Щитовидная железа умеренно увеличена. Правая доля плотная и больше левой, которая тоже представляется плотноватой. Поставлен диагноз: рак щитовидной железы с метастазами в лимфоузлах шеи справа.

20.09.84 г. — операция. При ревизии щитовидной железы обнаружено, что обе доли железы диффузно увеличены, равномерно плотные, без узлов. Правая доля больше левой, макроскопическая картина соответствует аутоиммунному тиреоидиту. Произведена биопсия верхнего яремного лимфоузла. Гистологическое заключение: выраженная гиперплазия лимфоузла. Иссечена цепочка гиперплазированных лимфоузлов вдоль внутренней яремной вены. Резецирован верхний полюс правой доли щитовидной железы. Гистологическое заключение: аутоиммунный тиреоидит Хашимото. В лимфатических узлах гиперплазия, гистоцитоз синусов узлов. Послеоперационный период без осложнений.

Существуют различные точки зрения относительно лечебной тактики при раке щитовидной железы в детском возрасте. Разногласия касаются прежде всего выбора объема оперативного вмешательства. Некоторые авторы придерживаются очень радикальных мер и рекомендуют во всех случаях экстирпацию щитовидной железы с удалением претрахеальных мышц и двустороннюю шейную лимфаденэктомию. Однако большинство клиницистов резко ограничивают показания к экстирпации щитовидной железы у детей и стремятся к выполнению более щадящих вмешательств [31, 72].

Желание ограничить показания к экстирпации щитовидной железы у детей особенно велико. Осложнения, связанные с этим вмешательством, могут быть причиной тяжелой пожизненной инвалидности, и, следовательно, в определенном смысле операция оказывается опаснее самого заболевания (если речь идет о высокодифференцированном раке). Кроме того, удаление щитовидной железы у ребенка — акция небезразличная, даже при условии успешной заместительной терапии. Справедливые тенденции к щадящему объему оперативных вмешательств по поводу рака щитовидной железы у детей не означают, однако, что при этом можно поступиться принципами радикализма. В связи с этим никак нельзя согласиться с рекомендацией М. А. Жуковского и соавт. [31], которые считают возможным выполнение энуклеации опухоли щитовидной железы. Эта операция у детей столь же порочна, как и у взрослых, и вообще не должна производиться. Мы также принципиально стремимся к выполнению по возможности экономных вмешательств по поводу дифференцированного рака щитовидной железы у детей и считаем, что тиреоидэктомия необходима только при распространенных карциномах, поражающих обе доли железы, или при наличии гематогенных метастазов, когда планируется терапия радиоактивным йодом.

При опухолях, не выходящих за пределы доли, при отсутствии макроскопических изменений в другой доле у детей следует удалять только пораженную долю щитовидной железы.

В анализируемой группе у 50% первичных больных выполнена гемитиреоидэктомия и в 23% случаев — экстирпация щитовидной железы. Таким образом, доля тотальной тиреоидэктомии в наших наблюдениях была достаточно велика. Это объясняется тем, что соотношение различных по объему оперативных вмешательств определяется не только тактическими установками клиники, но и составом больных. Естественно, что в онкологическую клинику чаще поступают дети с более распространенным опухолевым процессом.

Как и большинство клиницистов, мы считаем нецелесообразным выполнение профилактической лимфаденэктомии при раке щитовидной железы у детей.

Наше отношение к объему операции при наличии регионарных метастазов проделало за последние годы определенную эволюцию. Если раньше мы шире ставили показания к операции

Крайла, то последние 10 лет в подавляющем большинстве случаев производим у детей фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи. Резкое ограничение показаний к операции Крайла объясняется тем, что у детей особенно ощутимы недостатки этой операции (заметный косметический дефект, атрофия трапециевидной мышцы и ограничение функции плечевого пояса на стороне операции). Фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи оказывается радикальным вмешательством только при условии, что оно выполнено методически правильно и включает удаление всех групп регионарных для щитовидной железы лимфатических узлов. Необходимо подчеркнуть, что у детей чаще, чем у взрослых, поражаются нижние паратрахеальные и медиастинальные лимфатические узлы. Поэтому ревизия этих зон во время операции совершенно обязательна. Как уже было отмечено, именно эта группа регионарных метастазов может быть источником дальнейшего распространения процесса, включая поражение легких.

Операция по поводу рака щитовидной железы у детей является часто травматичным вмешательством, чреватым рядом серьезных осложнений, из которых наиболее грозными являются дыхательные расстройства. Необходимо отметить, что гортанные нервы у детей чрезвычайно чувствительны к травме. Если приходится отделять нерв от первичного опухолевого узла или, что бывает гораздо чаще, от конгломерата паратрахеальных метастатических узлов, несмотря на анатомическую сохранность нерва, иногда развивается тяжелый травматический парез.

То же самое может возникать и после оперативных вмешательств, которые сопровождаются скелетированием трахеи на большом протяжении и последующим отеком в этой области. Картина травматического пареза возвратных нервов иногда выявляется тотчас после экстубации больного еще на операционном столе, но может развиваться через 2-3 ч после окончания операции. Поэтому дети, оперированные по поводу рака щитовидной железы, в первые часы после операции требуют особого внимания.

Парез возвратных нервов приводит к резкому сужению голосовой щели, в результате чего нарушается функция внешнего дыхания и развивается прогрессирующая гипоксия, которая тяжело переносится детьми и представляет реальную опасность для жизни. Эта опасность тем больше, чем моложе больной. В таких

ситуациях нередко возникает необходимость в трахеостомии. На основании собственного клинического опыта мы пришли к выводу, что если в течение ближайших 2—3 ч консервативные меры не дают эффекта и держится выраженное стенотическое дыхание, то нужно накладывать трахеостому. Психологически бывает трудно решиться на эту операцию, особенно если хирург уверен в сохранности гортанных нервов. Тем не менее, наши наблюдения убеждают в том, что при наличии дыхательных расстройств, связанных с парезом гортанных нервов у детей, следует расширять показания к трахеостомии. Мы придерживаемся такого правила: если возникает сомнение — накладывать или не накладывать трахеостому, то ее нужно накладывать. Через 6-7 дней трахеостомическую канюлю можно извлечь (разумеется, после предварительной ларингоскопии).

Другой причиной острых дыхательных расстройств после операции на щитовидной железе у детей может быть спонтанный пневмоторакс. О возможности такого осложнения у детей необходимо помнить, так как драматически развивающаяся в таких случаях клиническая картина требует от врача быстрых и четких действий. Иллюстрацией может быть следующее наблюдение.

Валерий И., 12 лет, поступил в детское отделение НИИ онкологии в мае 1989 г. по поводу рецидива рака щитовидной железы. В 1983 г. мальчику произведена левосторонняя гемитиреоидэктомия и фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи слева. Гистологическое заключение: папиллярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфатических узлах. При очередном осмотре весной 1989 г. обнаружено уплотнение в левой паратрахеальной области, которое расценивалось как рецидив первичной опухоли или метастазы в паратрахеальные лимфатические узлы.

01.06.89 г. — операция. Удалены перешеек и медиальный отдел правой доли щитовидной железы, а также конгломерат паратрахеальных метастатических узлов, который подковообразно охватывал трахею. При мобилизации этого конгломерата от него острым путем отделен левый возвратный нерв (целостность нерва сохранена). Операция прошла без осложнений. Экстубация на операционном столе. Дыхание свободное. Ребенок переведен в реанимационное отделение. Через 2 ч после операции остро развилась картина двустороннего спонтанного пневмоторакса. Произведено дренирование обеих плевральных полостей. Легкие расправились.

Утром 02.06.89 г. состояние больного относительно удовлетворительное. Цианоза, одышки в покое нет. Пульс 90 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. При небольшой физической нагрузке, появляется стенотический компонент в дыхании, одышка. После противоотечной терапии состояние больного улучшилось.

Утром 03.06.89 г. дыхание стенозированное. Цианоза нет. Пульс 100 уд./мин. Появилось беспокойство, ощущение нехватки воздуха, постоянно получает увлажненный кислород. 03.06.89 г. наложена трахеостома. Далее — гладкое послеоперационное течение. Трахеостомическая канюля извлечена 12.06.89 г. При ларингоскопии обе половины гортани хорошо подвижны. Осмотрен в сентябре 1990 г. Состояние удовлетворительное, дыхание свободное, голос звонкий.

Непосредственно после операции мы потеряли одну больную. Причиной смерти у этой девочки 8 лет послужил тяжелый гнойный медиастинит.

По мнению большинства клиницистов, дополнительная пред-и послеоперационная лучевая терапия не улучшает результаты радикальной операции по поводу дифференцированного рака щитовидной железы у детей [72]. Примечательно, что к такому выводу пришли клиники, в которых длительное время придерживались принципов комбинированного лечения рака щитовидной железы. Так, например, в МНИОИ им. П. А. Герцена еще в начале 70-х годов лучевая терапия была обязательным этапом лечения рака щитовидной железы в детском возрасте. В последующие годы накопленный большой клинический опыт позволил отойти от такой лечебной тактики и резко ограничить показания к лучевой терапии при раке щитовидной железы у детей.

Если операция была нерадикальной и из-за местного распространения процесса хирург вынужденно оставил часть опухоли или имеются легочные метастазы, то в детской практике успешно проводят лечение ^{131}I . Надо заметить, что, несмотря на явное преобладание папиллярных карцином щитовидной железы у детей, метастазы в легкие в 90% случаев активно накапливают ^{131}I . Вероятно, это объясняется тем, что в отличие от взрослых дифференцированные карциномы щитовидной железы у детей, как правило, имеют смешанное, папиллярно-фолликулярное строение, со значительным фолликулярным компонентом [12].

Результаты лечения дифференцированного рака щитовидной железы у детей особенно благоприятны. Многие клиницисты даже считают, что в детской практике следует оценивать не 5-летний, а 10-летний срок после операции по поводу рака щитовидной железы. Наиболее существенным прогностическим фактором при дифференцированном раке щитовидной железы у детей является стадия процесса.

При I—II стадиях заболевания 5-летняя выживаемость составляет 100%, при III стадии - 85,7% и при IV стадии - 71% [71].

Существует мнение, что у детей до 7 лет заболевание протекает более агрессивно. Как уже было отмечено, опухоли щитовидной железы наблюдаются преимущественно в более старшей возрастной группе (10-15 лет).

Из числа детей, которые были радикально оперированы в НИИ онкологии по поводу дифференцированного рака щитовидной железы, в отдаленные после операции сроки умер только 1 больной. Причиной смерти, наступившей через 10 лет после операции, были гематогенные метастазы с поражением костей.

К сожалению, надо отметить, что даже очень длительная ремиссия (15-20 лет после операции) не является гарантией от возможного рецидива. J. Немес и соавт. описали 2 наблюдения рецидива рака щитовидной железы (больные были оперированы в детском возрасте) после ремиссии в течение 20 и 30 лет. Это обстоятельство подтверждает необходимость пожизненного диспансерного наблюдения за больными, оперированными по поводу рака щитовидной железы, но не меняет общего оптимистического впечатления от прогноза при этом заболевании у детей. Более того, возможность получения столь длительной, стойкой ремиссии, в течение которой формируется совершенно полноценная личность (в социальном и физиологическом плане), выгодно отличает карциномы щитовидной железы от других злокачественных новообразований у детей и тем самым накладывает на врача особую ответственность за своевременную диагностику и выбор оптимальной лечебной тактики при этих опухолях.

Глава 18

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Вопрос о сочетании рака щитовидной железы и беременности представляет огромный интерес. Это не только часть большой биологической проблемы взаимоотношений беременности и канцерогенеза, но и очень серьезная проблема, с которой встречаются на практике врачи различных специальностей.

Известно, что беременность сопровождается выраженными гормональными и метаболическими сдвигами, повышается продукция ряда гормонов, которые заметно изменяют иммунологическую реактивность организма и обладают иммунодепрессивным действием. По мнению В. М. Дильмана [29], при беременности происходят такие изменения гомеостаза, которые можно расценивать как синдром канкрофилии, и создаются условия, которые теоретически могут способствовать прогрессии опухоли. Характер этих гормонально-метаболических изменений зависит от срока беременности, способа родоразрешения, лактации.

Многочисленные публикации, посвященные сочетанию рака и беременности и основанные на клиническом материале, очень противоречивы. Личный опыт у большинства практических врачей в этом отношении невелик и, как правило, негативен. При опухолях ряда локализаций, в частности при раке молочной железы — наиболее частой злокачественной опухоли у женщин — беременность часто оказывается мощным стимулом прогрессирования процесса. В таких случаях, естественно, складывается особенно драматическая ситуация, когда возникает реальная угроза для жизни не только молодой матери, но и ребенка. Эмоциональное воздействие подобных трагедий столь велико, что у большинства врачей прочно укоренилось мнение: рак и беременность — «две вещи несовместные».

Рак щитовидной железы часто развивается у женщин детородного возраста, и вероятность беременности при опухолях этой

локализации выше, чем при опухолях, наблюдающихся преимущественно в старшей возрастной группе. Это делает вопрос о сочетании рака щитовидной железы и беременности особенно актуальным. Наконец, щитовидная железа и репродуктивные органы теснейшим образом связаны функционально.

Известно, что щитовидная железа непосредственно влияет на состояние половой функции женщины и сама в свою очередь претерпевает значительные функциональные изменения зависимости от стадии полового цикла. Взаимоотношения этих эндокринных желез достаточно хорошо изучены в норме и при некоторых патологических состояниях, в частности при гипер- и гипотрофии щитовидной железы [76, 82]. Генеративная функция особенно страдает при гипотиреозе, при котором усиливается тиреотропная функция гипофиза, но угнетается его гонадотропная функция. Возникающий дефицит половых гормонов приводит к нарушению секреторной перестройки эндометрия, нарушается процесс имплантации. В результате либо беременность не наступает вовсе, либо существует реальная угроза ее прерывания. Таким образом, функциональное состояние щитовидной железы непосредственно влияет на возникновение и сохранение беременности. В свою очередь беременность сопровождается заметными изменениями в щитовидной железе. На фоне беременности происходит усиленная пролиферация тиреоидного эпителия с образованием новых фолликулов.

Механизм гиперплазии щитовидной железы при беременности не совсем ясен. Долгое время считали, что усиление пролиферативных процессов в щитовидной железе происходит на фоне активации тиреотропной функции гипофиза (усиление продукции ТТГ), особенно выраженной в первой половине беременности. Однако исследования последних лет показали, что содержание свободного тироксина, трийодтиронина и ТТГ в течение беременности существенно не изменяется [76].

Большинство исследователей считают, что эстрогены оказывают на щитовидную железу стимулирующее, а прогестерон — угнетающее действие. Однако в ткани щитовидной железы не обнаружены рецепторы ни к эстрогену, ни к прогестерону [82].

Анализируя вопрос о сочетании рака щитовидной железы и беременности, необходимо помнить о том, что существует еще и социальный аспект этой проблемы. Учитывая, что дифференцированный рак щитовидной железы наблюдается преимущественно у мо-

лодых женщин и хирургическое лечение этих опухолей (особенно папиллярного рака) дает хорошие отдаленные результаты, вопрос о возможности сохранения беременности у женщин после радикального лечения становится очень актуальным. Сохранение детородной функции является важнейшей частью социальной реабилитации этих больных. Категорическое запрещение беременности оперированным женщинам создает ощущение неполноценности, ущербности, может привести к конфликту в семье, создать стрессовую ситуацию и явиться причиной тяжелого невроза. Все это, кроме эмоциональных изменений, может иметь глубокие последствия, неблагоприятно отражающиеся на прогнозе. Таким образом, кроме теоретической стороны, вопрос о сочетании рака щитовидной железы и беременности имеет большое практическое значение.

Прежде чем настаивать на прерывании беременности у женщины, страдающей раком щитовидной железы, врач должен ответить на несколько важных и трудных вопросов:

— Влияет ли рак щитовидной железы на течение беременности?

— Влияет ли беременность на течение и прогноз рака щитовидной железы?

— Какой должна быть лечебная практика по отношению к беременной, страдающей раком щитовидной железы?

— Возможно ли сохранение беременности у женщины, радикально оперированной по поводу рака щитовидной железы, в период ремиссии?

Вопрос о сочетании рака щитовидной железы и беременности мало освещен в литературе. Имеются немногочисленные сообщения, свидетельствующие о том, что беременность заметно не влияет на течение рака щитовидной железы [34, 134]. Большинство авторов обладают небольшим числом наблюдений сочетания рака щитовидной железы и беременности.

Хирурги, обладающие наибольшим клиническим опытом, приходят к выводу, что беременность не влияет на течение рака щитовидной железы и не увеличивает частоту рецидивов. Поэтому, если беременность наступает после операции по поводу рака щитовидной железы, нет оснований для ее прерывания [34].

Рак щитовидной железы, как правило, не сопровождается выраженными гормональными расстройствами, которые могли бы препятствовать возникновению или сохранению беременности.

Рак щитовидной железы, особенно его дифференцированные формы, наблюдается преимущественно у молодых женщин в детородном возрасте. Как было показано выше, диагностика дифференцированного рака щитовидной железы трудна. У 30% больных папиллярным раком щитовидной железы (метастатический вариант) от начала заболевания до операции прошло более 5 лет, а в 16,4% наблюдений — более 10 лет. В течение столь значительного отрезка времени у молодых женщин, естественно, были беременности, часто повторные, роды и аборты. Больные иногда отмечали, что на фоне беременности или после родов было некоторое ускорение роста опухоли в области щитовидной железы или метастатических узлов, однако бурного прогрессирования опухолевого процесса, спровоцированного беременностью, не было ни у кого. Эти данные побудили нас проанализировать имеющиеся клинические наблюдения и выработать определенную тактику по отношению к беременности у женщин, страдающих раком щитовидной железы или находящихся в состоянии ремиссии.

Из группы женщин детородного возраста, больных раком щитовидной железы, мы выделили 142 пациентки, у которых можно было отметить связь беременности с опухолью щитовидной железы. Все эти больные были оперированы, и диагноз подтвержден морфологически. Наиболее частыми были дифференцированные формы опухоли, и только у 6 женщин был солидный рак с амилоидозом стромы, который занимает промежуточное положение между высоко- и низкодифференцированными карциномами (табл. 10).

Основную массу составили больные папиллярным раком щитовидной железы (119 человек — 84%), у 52% больных был наи-

Таблица 10

Морфологическое строение опухоли щитовидной железы у женщин, имевших беременность

Морфологическое строение опухоли	Число больных
Папиллярный рак	119
Фолликулярный рак	17
Солидный рак	6
Всего	142

более благоприятный метастатический вариант клинического течения опухоли.

В зависимости от сочетания во времени беременности и операции по поводу дифференцированного рака щитовидной железы больные были разделены на 3 группы.

Наиболее многочисленную группу (80 человек) составили женщины, у которой роды и аборты предшествовали операции на щитовидной железе. У этих женщин было от 1 до 10 беременностей, которые у 31 больной закончились родами, у 41 были роды и аборты, у 8 беременность была прервана.

В зависимости от характера и динамики изменений в щитовидной железе или в регионарных лимфатических узлах у этих женщин можно выделить следующие варианты:

— узел в щитовидной железе или увеличенный узел (узлы) на боковой поверхности шеи диагностированы во время беременности или вскоре после родов (20);

— узел (узлы) существовал до беременности, и в связи с беременностью отмечен рост узла (15);

— узел (узлы) существовал до беременности и в связи с последней не изменился (45).

Таким образом, у 35 больных из 80 (44%) беременность послужила некоторым стимулом для роста опухоли щитовидной железы.

Возникает вопрос: не явилась ли беременность причиной малигнизации существующей до того аденомы щитовидной железы? Нам представляется, что такое предположение можно отвергнуть. Высокая степень дифференцировки опухоли, относительно небольшие размеры ее к моменту операции, однородность морфологического строения — все это позволяет утверждать, что в приведенных наблюдениях с самого начала существовала медленно растущая карцинома щитовидной железы. Морфологическое строение опухоли в этой группе больных не имело никаких особенностей по сравнению с группой женщин, не имевших беременности.

У 45 женщин узел в щитовидной железе в связи с беременностью не изменился, несмотря на то что у них было до 10 беременностей, а 17 из этих пациенток рожали дважды. Следует заметить, что во всех этих наблюдениях оценка изменений в щитовидной железе или лимфатических узлах шеи (темп роста) производилась только на основании анамнеза и, следовательно, носит достаточно субъективный характер. Можно, однако, с дос-

товерностью утверждать, что ни у кого беременность не привела к бурному росту опухоли или генерализации процесса. К моменту обращения в НИИ онкологии все больные были операбельны. Объем оперативных вмешательств на щитовидной железе у больных этой группы был следующий:

- гемитиреоидэктомия (с резекцией или без резекции перешейка) — 24;
- субтотальная резекция щитовидной железы — 9;
- экстирпация щитовидной железы — 10;
- резекция перешейка — 2.

Таким образом, более чем у половины больных были выполнены экономные операции в объеме гемитиреоидэктомии или резекции перешейка. Время от момента родов или аборта до операции по поводу рака щитовидной железы колебалось от нескольких месяцев до 10 лет. У большинства больных после первой беременности прошло более 2 лет, а у 11 женщин — более 10 лет. Последняя беременность у всех больных была в течение ближайшего года перед операцией.

Из 20 пациенток, у которых опухоль щитовидной железы была обнаружена во время беременности или тотчас после родов, 5 женщин в течение длительного времени подвергались гормональной терапии в связи с бесплодием, а 2 получали гормональные препараты в связи с угрожающим выкидышем. Эти немногочисленные наблюдения не позволяют делать сколько-нибудь определенные выводы. Но дают право предполагать, что эстрогены, возможно, играют определенную роль в патогенезе рака щитовидной железы.

Во второй группе было 15 женщин, которые обратились в НИИ онкологии в период беременности сроком от 8 до 30 нед. Эта группа больных наиболее трудна в тактическом отношении. Вопрос о последовательности оперативного вмешательства по поводу рака щитовидной железы и родоразрешения или прерывания беременности решался в зависимости от состояния больной, стадии опухоли и срока беременности. У 3 женщин была беременность сроком 28 и 30 нед. Они были оперированы после родов. Восемь женщин обратились к врачу при сроке беременности от 8 до 20 нед. Они были оперированы, а потом родили в срок. Двум женщинам, которые не хотели сохранять беременность, было произведено ее прерывание (в I триместре), а затем операция по поводу рака щитовидной железы. Наконец, еще 2 больные сначала были опериро-

ваны по поводу рака щитовидной железы, а затем было произведено прерывание беременности (в I и II триместрах).

Последнюю группу, особенно важную в теоретическом и клинико-социальном аспектах, составили женщины, у которых беременность наступила в различные сроки после радикального хирургического вмешательства по поводу рака щитовидной железы в периоде ремиссии. В этой группе было 47 женщин. Объем произведенных им оперативных вмешательств приведен в табл. 11.

Более чем у половины женщин были выполнены обширные оперативные вмешательства на щитовидной железе (экстирпация или субтотальная резекция). У подавляющего числа больных той группы (43 человека) опухоль имела папиллярное строение, у 2 был фолликулярный рак и у 2 — солидный рак с ами-лоидозом стромы.

У 10 женщин этой группы беременности были и до лечения по поводу рака щитовидной железы. Оперативному вмешательству у всех этих больных предшествовали роды, а у 5 женщин — роды и аборты. У 22 женщин после операции была 1 беременность, у 8 — две и у 7 — три и более беременности. Беременность закончилась нормальными родами у 28 женщин (3 из них

Таблица 11

Объем оперативных вмешательств, произведенных по поводу рака щитовидной железы у женщин, которые имели беременность в периоде ремиссии

Объем операции	Число больных
Экстирпация щитовидной железы и шейная лимфаденэктомия	9(6)
Экстирпация щитовидной железы	2
Субтотальная резекция щитовидной железы и шейная лимфаденэктомия	5(2)
Субтотальная резекция щитовидной железы	5
Гемитиреоидэктомия и шейная лимфаденэктомия	10
Гемитиреоидэктомия	16
Всего	47

Примечание: в скобках — число больных, которым выполнена двусторонняя лимфаденэктомия.

\ рожали дважды и одна — трижды), у 7 были роды и аборт, у 12 — только аборт. Число абортов колебалось от 1 до 10.

Сроки от момента операции по поводу рака щитовидной железы до беременности были различны (от 1 года до 20 лет). У 17 женщин беременность наступила через год после операции, у 9 — через 2-3 года и у 21 — через 4 года после операции и позже. Представляется особенно важным, что ни у кого из этой группы больных не было рецидивов заболевания в связи с беременностью. В дальнейшем повторные оперативные вмешательства были произведены 4 больным. Однако признаки рецидива дифференцированного рака щитовидной железы у них были еще до беременности. Причиной рецидива в этих случаях был нерадикальный характер первого вмешательства. Искать связь между беременностью и развитием рецидива опухоли в этих наблюдениях нет оснований.

Все родившиеся дети здоровы, нормально развиваются, без признаков недостаточности функции щитовидной железы. Судьба их прослежена в сроки от 1 года до 25 лет.

Особый клинический интерес представляет исход беременности у женщин, которым была произведена экстирпация щитовидной железы и которые получают заместительную терапию тиреоидными гормонами. Возникает вопрос: нужна ли в таких случаях интенсивная заместительная терапия? Наши наблюдения показывают, что если больная находится в эутиреоидном состоянии, то увеличивать дозу гормона в период беременности нет необходимости. Однако в таких случаях нужно быть уверенным, что у женщины нет явлений гипотиреоза. Во время беременности такие больные должны находиться под постоянным наблюдением эндокринолога, который решает вопрос о достаточности проводимой заместительной терапии. У одной из больных этой группы, женщины 21 года, которой была выполнена субтотальная резекция щитовидной железы и шейная лимфаденэктомия с последующей лучевой терапией, наступил самопроизвольный выкидыш при сроке беременности 20 нед. Мы объяснили это осложнение тем, что больная не получала заместительной терапии. Больная была обследована, и начата гормонотерапия тиреоидином. Последующая беременность протекала без осложнений и закончилась нормальными родами.

У больных, которым выполнена экстирпация или субтотальная резекция щитовидной железы, беременность может спрово-

цировать скрытую паратиреоидную недостаточность. Такое явление мы наблюдали у 4 женщин. После родов у всех явления паратиреоидной недостаточности прошли, а с наступлением новой беременности у 1 из больных возобновились.

Нерешенным является вопрос о возможности лактации у женщин, оперированных по поводу рака щитовидной железы. Мы не располагаем клиническими данными, свидетельствующими о том, что лактация неблагоприятно влияет на больных, оперированных по поводу опухоли щитовидной железы. Часть из наблюдаемых нами женщин кормили в сроки до 7 мес. Однако с теоретических позиций высокий уровень пролактина и тиреотропина следует рассматривать как фактор, который может способствовать опухолевому росту и, следовательно, провоцировать рецидив заболевания. Исходя из этих теоретических положений, у женщин, оперированных по поводу рака щитовидной железы, желательно исключить период лактации и рекомендовать искусственное вскармливание ребенка.

Наши клинические наблюдения позволяют сделать следующее заключение.

Беременность не оказывает заметного стимулирующего действия на рост дифференцированных опухолей щитовидной железы.

Если во время беременности диагностируется дифференцированный рак щитовидной железы и возможно выполнение радикального оперативного вмешательства, то беременность можно сохранить. При этом в I—II триместрах следует начинать с оперативного вмешательства, а в III — дождаться родов, а затем выполнять оперативное вмешательство по поводу рака щитовидной железы. При осложненном акушерском анамнезе, если рак щитовидной железы диагностирован в I триместре, можно подождать до 12 нед, когда риск самопроизвольного аборта после операции станет минимальным. Объем оперативного вмешательства определяется стадией заболевания, а при папиллярных карциномах — еще и вариантом клинического течения.

Следует подчеркнуть, что такая практика возможна только при дифференцированных опухолях щитовидной железы, главным образом при папиллярных карциномах. Поэтому, откладывая оперативное вмешательство до родоразрешения, врач должен быть уверен в том, что у больной дифференцированная карцинома щитовидной железы. В таких ситуациях необходимо иметь морфо-

логическое подтверждение диагноза (пункционная биопсия первичной опухоли или регионарного метастаза).

Наличие регионарных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы не является показанием для прерывания беременности, если возможно выполнение радикального оперативного вмешательства. Отдаленные метастазы в легкие и кости, которые требуют лечения радиоактивным йодом или наружного облучения, что крайне опасно для плода, являются, разумеется, показанием для прерывания беременности, независимо от срока последней. В таких случаях в III триместре показано кесарево сечение.

Низкодифференцированные карциномы ввиду крайне неблагоприятного прогноза и необходимости дополнительной лучевой терапии являются безусловным показанием для прерывания беременности.

При решении вопроса о возможности сохранения беременности у женщин, радикально оперированных по поводу рака щитовидной железы, следует учитывать следующие объективные данные:

- морфологическое строение и стадию опухоли;
- характер произведенной операции и послеоперационные осложнения;
- время, прошедшее после операции;
- возраст и установку больной в отношении беременности.

Эти сведения позволяют в каждом конкретном случае судить о прогнозе, который и определяет тактику в отношении беременности.

У больных, радикально оперированных по поводу дифференцированного рака щитовидной железы, при отсутствии признаков рецидива заболевания беременность можно сохранить. Чем моложе больная и чем больше срок после операции, тем больше основания для сохранения беременности. Таким минимальным сроком мы считаем 1 год после операции. Дело в том, что обычно в течение года выявляются последствия нерадикальных вмешательств, которые являются основной причиной необходимости повторных операций (см. главу 13).

В заключение приводим практические рекомендации по лечению больных раком щитовидной железы в сочетании с беременностью (табл. 12).

**Таблица 12 План
лечения больных раком щитовидной железы в
сочетании с беременностью**

№№ п/п	Стадия	Период беременности	Лечебные мероприятия
Дифференцированные карциномы щитовидной железы			
1	I T1N0M0	I, II триместры, послеродовый период	Удаление доли и перешейка щитовидной железы
2		III триместр	Родоразрешение, а затем см. п. 1
3	T1N1M0	I, II триместры, послеродовый период	Удаление доли, перешейка; шейная лимфаденэктомия при наличии регионарных метаста- зов
4		III триместр	Родоразрешение, а затем см. п. 3
5	II T1-2N1M0	I, II триместры, послеродовый период	Субтотальная резекция щито- видной железы, шейная лимфа- денэктомия при наличии регио- нарных метастазов
6		III триместр	Родоразрешение, а затем см. п. 5
7	III T2-3N1-2M0	I, II триместры, послеродовый период	Экстирпация щитовидной желе- зы, шейная лимфаденэктомия при наличии регионарных ме- тастазов. При двустороннем поражении лимфоузлов опера- ция разделяется на два этапа
8		III триместр	Кесарево сечение, а затем см. п. 7
9	IV	I, II триместры, послеродовый период	Прерывание беременности. Экстирпация щитовидной желе- зы, шейная лимфаденэктомия при наличии регионарных мета- стазов, а затем лечение радио- активным йодом.
10		III триместр	Кесарево сечение, а затем см. п. 9

Окончание табл. 12

№№ п/п	Стадия	Период беременности	Лечебные мероприятия
11	Рецидив опухоли	I, II триместры, послеродовый период	Оперативное вмешательство, объем которого зависит от ха- рактера рецидива. Если опера- тивное вмешательство невы- полнимо, то прерывание бере- менности, лучевая и гормоно- терапия
Низкодифференцированные карциномы щитовидной железы			
12	I, II	I, II, III триместры, послеродовый период	Прерывание беременности, экстирпация щитовидной же- лезы с последующей лучевой терапией. При наличии регио- нарных метастазов — шейная лимфаденэктомия
13	III	I, II, III триместры, послеродовый период	Прерывание беременности. Экстирпация щитовидной же- лезы. Шейная лимфаденэкто- мия при наличии регионарных метастазов

Глава 19

РЕАБИЛИТАЦИЯ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Представление о реабилитации онкологических больных за короткий период времени проделало значительную эволюцию. Первоначально реабилитация включала в себя только узкие вопросы протезирования и трудоустройства больных. В настоящее время она понимается очень широко как система различных воздействий и мероприятий (медицинских, психологических, социальных), направленная на восстановление личностного и социального статуса больного, т. е. его положения в собственных глазах и глазах окружающих [37]. Таким образом, реабилитация — многоэтапный процесс, который включает в себя собственно восстановление здоровья больного (медицинская реабилитация), а также восстановление его положения в семье и обществе (социальная, трудовая, сексуальная реабилитация).

Злокачественные опухоли щитовидной железы встречаются заметно реже опухолей других локализаций. Вероятно, поэтому вопросы реабилитации таких больных недостаточно освещены в литературе. Однако вопросы реабилитации больных, радикально оперированных по поводу рака щитовидной железы, имеют большое практическое значение в силу следующих обстоятельств:

- 1) значительное число больных раком щитовидной железы — лица молодого возраста; среди больных, оперированных в НИИ онкологии по поводу дифференцированного рака щитовидной железы, более 50% были моложе 40 лет — самая трудоспособная часть населения;

- 2) подавляющее большинство опухолей щитовидной железы (87%) составляют дифференцированные формы (папиллярный и фолликулярный рак); рациональное лечение этих больных дает хорошие отдаленные результаты; 5-летняя выживаемость боль-

ных папиллярным раком щитовидной железы составила 95%, а 10-летняя — 90%; естественно, что столь благоприятные отдаленные результаты делают особенно насущными вопросы реадaptации этих больных, возвращение их к полноценной жизни в семье и обществе.

Следует подчеркнуть, что благоприятный результат лечения онкологического больного определяет не только сам факт выживания, то есть сохранения жизни, но еще и качество этой жизни. Качество жизни после лечения — понятие очень емкое и включает в себя степень сохранения возможностей человека в социальном, трудовом, творческом и сексуальном плане. Применительно к онкологическим больным, лечение которых часто связано с тяжелыми калечащими операциями, качество жизни приобретает важное значение. При этом ценностная шкала возможных ограничений, утрат очень индивидуальна и в значительной степени зависит от возраста, профессии больного, социальных условий, в которых он находится, наконец, от личностных качеств человека. С этой точки зрения очень демонстративными являются два следующих примера.

1. Юноша 18 лет, студент ЛГУ, госпитализирован в НИИ онкологии в сентябре 1960 г. по поводу рака щитовидной железы с метастазами в лимфатических узлах шеи слева. Болен с мая 1959 г., когда заметил узел на шее слева. В марте 1960 г. отметил второй узел в области сонного треугольника слева. 13.10.60 г. произведена биопсия лимфатического узла. Гистологическое заключение: метастаз сосочкового рака щитовидной железы. 29.10.60 г. — операция: удалена левая доля и перешеек щитовидной железы; шейная лимфадэктомия слева (грудиноключично-сосцевидная мышца и внутренняя яремная вена сохранены). Гистологическое заключение: папиллярная карцинома щитовидной железы с метастазами в лимфатических узлах шеи слева.

В феврале 1964 г. больной заметил плотные узлы на шее справа и повторно госпитализирован в мае 1964 г. В области шеи справа, в нижней трети определялся конгломерат плотных гладких опухолевых узлов общими размерами 5х6х7 см. 18.05.64 г. — операция: резекция верхнего полюса правой доли щитовидной железы; шейная лимфадэктомия справа (грудиноключично-сосцевидная мышца и внутренняя яремная вена сохранены). Гистологическое заключение: ткань щитовидной железы без опухоли, в лимфатических узлах метастазы папиллярного рака щитовидной железы.

Выписан в удовлетворительном состоянии. Во ВТЭК не обращался. Через 30 лет (1990 г.) — здоров, работает старшим научным сотрудником в одном из НИИ РАН, защитил диссертацию. Имеет семью, 2 детей.

2. Женщина 24 лет, служащая, поступила в НИИ онкологии в марте 1961 г. Болея с января 1955 г., когда заметила плотные узлы на шее справа, в верхней трети. До марта 1961 г. наблюдалась в противотуберкулезном диспансере, где безуспешно проводилась антибактериальная терапия (ПАСК, фтивазид). Узлы в области шеи заметно увеличились во время беременности, которая была прервана (декабрь 1959 г.). При осмотре в правой доле щитовидной железы определялся узел около 2 см, конгломерат плотных узлов на шее справа. Беременность 16 нед. По медицинским показаниям беременность была прервана.

05.05.61 г. — операция: субтотальная резекция щитовидной железы (оставлен латеральный отдел левой доли) и операция Крайла справа. Гистологическое заключение: папиллярный рак щитовидной железы с метастазами в лимфатические узлы шеи справа.

Послеоперационный период протекал тяжело и осложнился двусторонним парезом возвратных нервов и двусторонней бронхопневмонией. Выписана в удовлетворительном состоянии. Начата гормональная терапия тиреоидином. Больная была направлена на ВТЭК. С 1961 по 1965 г. имела II группу инвалидности. В 1963 г. снова возникла беременность, которая была прервана по настоянию врача. В 1964 г. при рентгенологическом обследовании диагностированы метастазы в легких. В течение 1964-1966, 1968 и 1971 гг. в онкологической больнице проведены повторные курсы химиотерапии (циклофосфамид). С 1965 г. регулярно принимает преднизолон. С 1966 г. инвалидность I группы. Не работает. При осмотре в поликлинике института в декабре 1974 г. больная находилась в удовлетворительном состоянии, но личность совершенно разрушена. В декабре 1975 г. совершила суицидную попытку. В настоящее время (2004 г.) жива.

Эти клинические примеры очень красноречиво показывают, что выживаемость больного, оперированного по поводу рака, — это еще не все. Оба пациента оперированы примерно в одном возрасте, имели одинаковую стадию и морфологическое строение опухоли. Однако судьбы у них различные, несмотря на то что оба живы через 30 лет после лечения. Если в первом случае мы можем говорить о полном восстановлении здоровья и личности больного, его творческих возможностей, то второй пример — история тра-

гическая. Анализируя это наблюдение, можно отметить ряд ошибок на всех этапах ведения больной, начиная от диагностики и лечения заболевания, до оценки ее состояния и трудоспособности в последующем. Несомненно, существенную роль сыграли психологические особенности больной, которая не сумела перестроить свой жизненный стереотип. Возникшая в силу сложившихся обстоятельств изоляция больной явилась причиной серьезных психических расстройств, которые привели ее к суицидной попытке. Это наблюдение показывает важность социально-психологических условий, в которые попадает больной после операции. Важнейшими компенсаторными факторами в процессе реадaptации больного следует считать возможность возвращения к трудовой деятельности, а также атмосферу в семье. В течение 19 лет врачи ВТЭК, руководствуясь самыми гуманными соображениями и исходя из общих представлений о прогнозе при злокачественных новообразованиях III–IV стадии, признавали больную нетрудоспособной. Формально решение ВТЭК было совершенно правильным. Больная перенесла обширное оперативное вмешательство по поводу злокачественной опухоли, после операции были серьезные осложнения, а в дальнейшем появились признаки отдаленного метастазирования, позволившие определить IV стадию заболевания. Однако сегодня необходимо стремиться к оценке индивидуального прогноза при злокачественных новообразованиях. Применительно к больным, страдающим раком щитовидной железы, прогностическое значение имеет морфологическое строение, а при папиллярной форме опухоли — вариант клинического течения.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Медицинская реабилитация больных раком щитовидной железы — это непрерывная система последовательных лечебных и профилактических мероприятий, направленных на своевременную диагностику и лечение первичных опухолей, рецидивов и метастазов. Так как основным методом лечения дифференцированного рака щитовидной железы является хирургический метод, выбор

рационального объема оперативного вмешательства является важнейшим реабилитационным мероприятием. Задача заключается в том, чтобы максимально индивидуализировать план лечения с учетом особенностей конкретной ситуации (морфологическое строение опухоли, пол, возраст больного, вариант клинического течения при папиллярных карциномах, стадия заболевания, характер сопутствующих заболеваний и т. д.).

Нами проведен анализ материалов городской онкологической ВТЭК, куда направляются больные, оперированные по поводу рака щитовидной железы в различных стационарах Санкт-Петербурга. Надо заметить, что обследование во ВТЭК проходят далеко не все больные, оперированные по поводу опухолей щитовидной железы, а только те, которые в силу тех или иных причин теряют трудоспособность. Исследовали медицинские карты 80 больных, признанных инвалидами.

Анализ материалов городской онкологической ВТЭК показал (табл. 13), что среди 64 больных, признанных инвалидами II группы, у 25 (39%) имелись послеоперационные осложнения, которые у 8 были связаны с послеоперационным курсом лучевой терапии, у 7 больных (10,2%) — серьезные сопутствующие заболевания, у 18 из 80 больных (22%) ко времени обследования были признаки рецидива или метастазы опухоли. Объем оперативного вмешательства у этих больных представлен в табл. 14.

Таким образом, более чем у половины больных (57,5%) была выполнена экстирпация щитовидной железы. Среди них послеоперационные осложнения наблюдались у 17 (36%).

Обращает на себя внимание высокий процент осложнений, связанных с лучевой терапией.

Таблица 13

Структура инвалидности у больных дифференцированным раком щитовидной железы (материалы ВТЭК)

Группа инвалидности	Папиллярный рак	Фолликулярный рак	Число больных	%
I	2	4	6	7,5
II	44	20	64	80,0
III	6	4	10	12,5
Всего	52	28	80	100

Таблица 14 Объем оперативного вмешательства на щитовидной железе у больных дифференцированными формами опухоли (материалы ВТЭК)

Объем операции	Число больных	%
Экстирпация щитовидной железы (в том числе «расширенная экстирпация» по В. И. Колесову)	46 (28)	57,5 (35,0)
Субтотальная резекция щитовидной железы	18	22,5
Удаление доли с резекцией или без резекции перешейка	10	12,5
Прочие	6	7,5
Всего	80	100

В анализируемой группе больных облучение как часть комбинированного лечения было проведено у 59 (73%) из 80 пациентов. Только у 1 больного был проведен предоперационный курс, у остальных лучевая терапия проводилась после операции. Из 64 больных, которые были признаны инвалидами II группы, лучевую терапию получили 50 человек (78%), а у 8 из них (16%) были осложнения, связанные с проведенным облучением. Столь высокий процент облученных среди инвалидов II группы нельзя считать случайным. При анализе очаговых доз оказалось, что из 59 больных, подвергавшихся лучевой терапии, у 23 (38,9%) очаговая доза была более 60 Гр. При таком массивном облучении возникновение ранних и особенно поздних лучевых повреждений вполне естественно. Лучевая терапия может стать причиной перевода больного на инвалидность в силу еще одного обстоятельства. Проведение такого курса лечения требует значительного времени. Лучевая терапия обычно проводится в амбулаторных условиях после выписки больного из хирургического стационара (через 3-4 нед после операции). Ко времени завершения лучевой терапии у больного нередко бывают уже исчерпаны все возможности получения больничного листа (4 мес) и возникает необходимость получения инвалидности.

Приведенные материалы ВТЭК еще раз показывают, что наиболее частыми причинами инвалидности больных, оперированных по поводу дифференцированных форм рака щитовидной же-

лезы, являются послеоперационные (реже лучевые) осложнения, а также рецидивы и метастазы опухоли. Поэтому на госпитальном этапе реабилитационные мероприятия заключаются в профилактике послеоперационных осложнений и рецидива заболевания. Реальные пути уменьшения числа послеоперационных осложнений, по нашему мнению, сводятся к усовершенствованию техники оперативного вмешательства и разумному ограничению объема операции (где это возможно без ущерба для адекватного радикализма).

В предшествующих главах было показано, что экстирпация щитовидной железы не является единственно возможным вмешательством при дифференцированном раке щитовидной железы и в ряде случаев можно ограничиться более экономной операцией. Среди первичных больных, оперированных в НИИ онкологии по поводу дифференцированного рака щитовидной железы (370 больных), экстирпация железы была выполнена только у 93 (25%). Если сравнить эти данные с материалами ВТЭК, то оказывается, что мы определяли показания к экстирпации более чем в 2 раза реже.

Одной из причин потери трудоспособности, особенно для лиц, занимающихся физическим трудом, является ограничение функции верхней конечности вследствие повреждения добавочного нерва при операции Крайла (рис. 24). Методика фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи позволяет избежать этого неприятного осложнения. За 10 лет (1977-1986) шейная лимфаденэктомия по поводу метастазов дифференцированного рака щитовидной железы была выполнена у 142 больных, из них у 90 (63%) операция заключалась в фасциально-футлярном иссечении клетчатки шеи с лимфатическими узлами. При выполнении операции Крайла мы стараемся по возможности выделить и сохранить добавочный нерв. За этот же период из 52 больных, которым выполнена операция Крайла, у 16 (30%) сохранен добавочный нерв. Надо заметить, что при повреждении добавочного нерва молодые пациенты путем упорной тренировки добиваются полного восстановления функции плечевого сустава (рис. 25, 26). У пожилых добиться такого функционального результата не удастся.

Нам представляется, что разумное ограничение показаний для лучевой терапии при дифференцированных карциномах щитовидной железы также можно рассматривать и с реабилитационной точки зрения, поскольку лучевая терапия увеличивает срок лече-

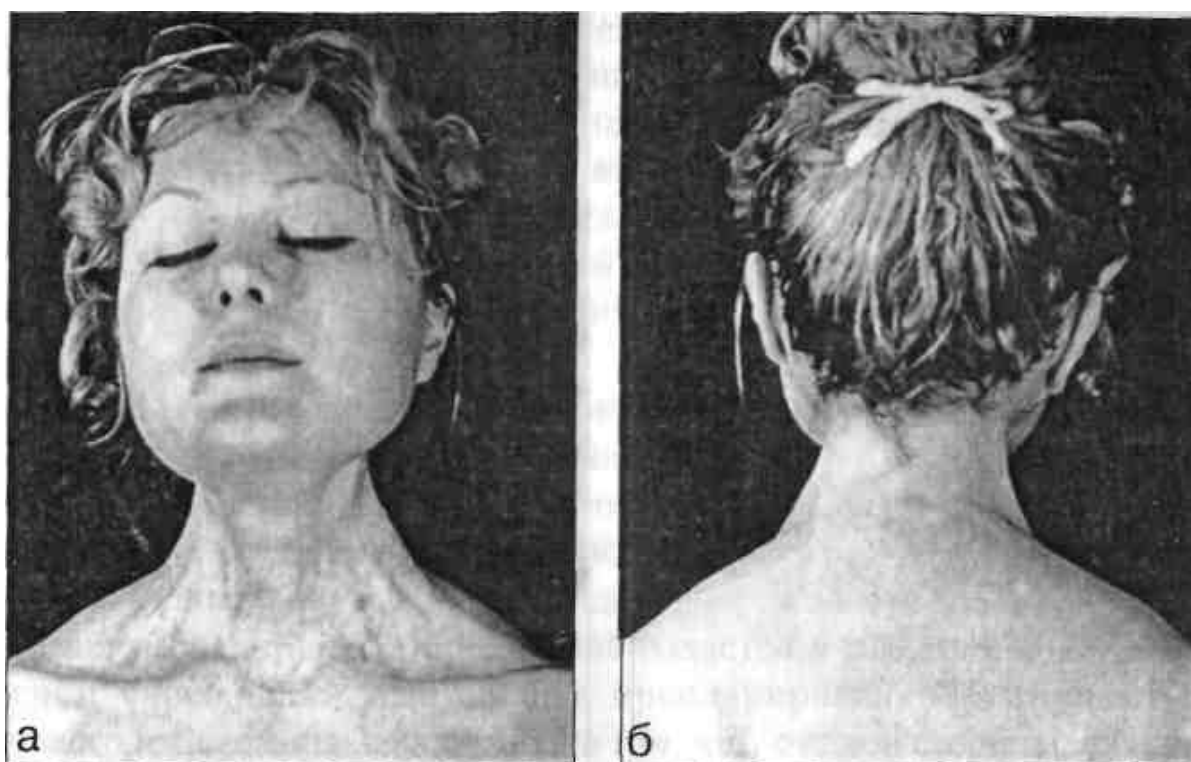


Рис. 24. Больная Б., 18 лет. Экстирпация щитовидной железы и двусторонняя операция Крайла. Выраженная атрофия трапецевидных мышц.

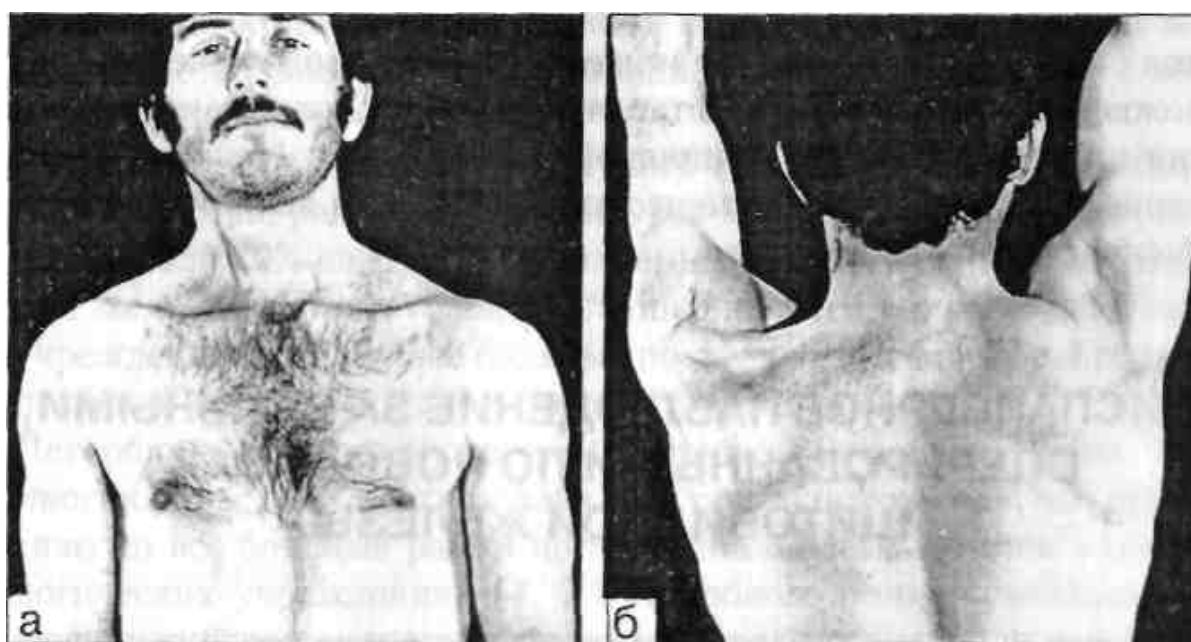


Рис. 25. Больной П., 28 лет. Семь лет после субтотальной резекции щитовидной железы и двусторонней шейной лимфаденэктомии. Атрофия левой трапецевидной мышцы. Функция плечевых суставов в полном объеме.

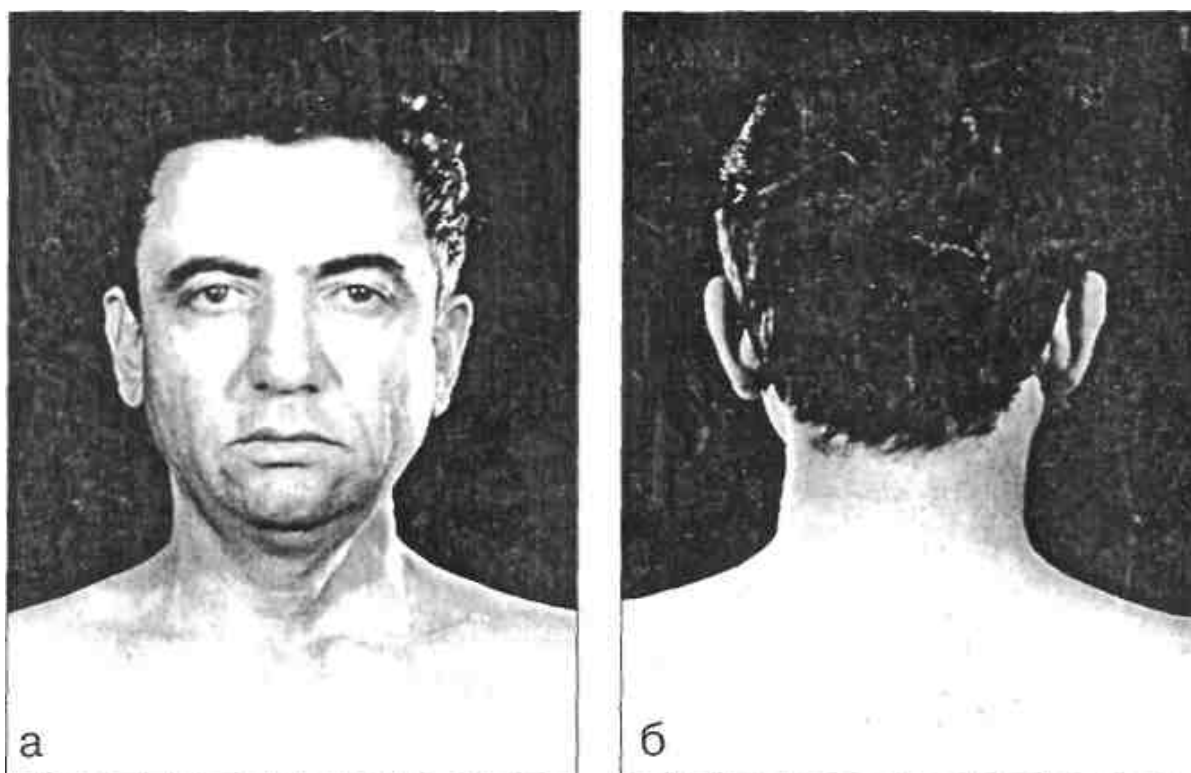


Рис. 26. Больной Т., 32 лет. Пять лет после левосторонней гемитиреоидэктомии и шейной лимфаденэктомии слева. Добавочный нерв сохранен. Атрофии мышц нет.

ния больного и сама по себе может быть причиной серьезных осложнений. Таковыми представляются нам основные мероприятия на первом этапе медицинской реабилитации (госпитальный период). Следующим, не менее важным этапом является период диспансерного наблюдения.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ, ОПЕРИРОВАННЫМИ ПО ПОВОДУ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Лечение больного раком щитовидной железы не заканчивается в стационаре. Оперативное вмешательство — только первый, хотя и наиболее ответственный этап лечения. После выписки из стационара больной подлежит обязательному диспансерному наблюдению. Опыт работы поликлиники НИИ онкологии пока-

зывает важность такого наблюдения и позволяет дать определенные рекомендации по организации наблюдения за больными.

Необходимым условием успешного диспансерного наблюдения за оперированными больными является четкая преемственность и согласованность в лечебной тактике между врачами стационара и поликлиники, куда больной направляется после выписки из стационара, а в поликлинических условиях — между онкологом и эндокринологом.

Основными задачами диспансерного наблюдения являются:

- раннее выявление рецидивов и метастазов опухоли;
- выявление и коррекция послеоперационных осложнений (речь идет прежде всего о гормональных нарушениях).

Наш опыт показывает, что идеальным является такая организация работы, когда больной наблюдается в том же онкологическом учреждении, где он был прооперирован. Преимущество такого наблюдения заключается в том, что, с одной стороны, у больного всегда есть контакт с оперировавшим его хирургом, к которому больной испытывает большее доверие; с другой стороны, хирург хорошо знает пациента, его личностные особенности, а часто даже положение в семье, на службе. Все это, несомненно, способствует установлению хорошего контакта между врачом и пациентом. Однако такое наблюдение не всегда возможно. Значительное число больных раком щитовидной железы оперируют в общехирургических отделениях.

По данным Санкт-Петербургского городского онкологического диспансера, радикальному хирургическому лечению подвергаются около 70% ежегодно выявляемых больных раком щитовидной железы. Из них только 15% оперируются в онкологических учреждениях, остальные больные поступают в стационары общей лечебной сети [17]. Надо отметить, что этот показатель в Санкт-Петербурге заметно хуже, чем в других регионах страны. Во многих областных центрах добились такого положения, что практически все больные раком щитовидной железы лечатся в онкологических учреждениях [1, 2]. Подобного рода организационные меры совершенно необходимы, хотя бы потому, что именно онкологические диспансеры (или институты) имеют возможность организовать регулярное полноценное наблюдение за оперированными. Хирургические стационары общей лечебной сети, как правило, лишены такой возможности. Выписанные из хирургии-

ческого стационара попадают под наблюдение районного онколога, который не всегда достаточно ориентирован в проблеме рака щитовидной железы. В таких случаях преемственность и методичность проводимой терапии, разумеется, страдают.

Нужно заметить, что одной из причин нарушения необходимой преемственности в лечении больного раком щитовидной железы является низкое качество медицинской документации. В справке, которую получает больной при выписке из стационара, часто много ненужной информации и, как правило, нет главного - четкого указания об объеме произведенной операции и заключения о морфологическом строении опухоли. Между тем, планируя дальнейшее лечение больного, оперированного по поводу рака щитовидной железы, необходимо совершенно четко представлять объем выполненной операции (что именно удалено и какая часть тиреоидной ткани оставлена) и морфологическое строение опухоли.

По нашему мнению, оперированного по поводу рака щитовидной железы больного должен систематически наблюдать онколог и эндокринолог. Частота осмотров определяется объемом операции, характером и тяжестью послеоперационных осложнений, необходимостью заместительной терапии. Как было указано выше (см. главу 13), большинство рецидивов папиллярного рака щитовидной железы объясняется нерадикальным характером первого вмешательства и клинически проявляется в течение первых 3 лет, главным образом в течение первого года после операции. Естественно, что в течение первого года осмотры должны производиться чаще, чем в последующем. Как уже было отмечено, оценить результат операции после частичных резекций щитовидной железы можно только через 1-2 мес после полного заживления раны. В связи с этим при отсутствии послеоперационных осложнений мы осматриваем больного через месяц после операции, затем в течение первого года - один раз в 3 мес, в течение второго и третьего года — один раз в 6 мес, а далее — один раз в год. Так как не существует срока, гарантирующего от возможности возникновения рецидива или метастазов злокачественной опухоли, больные, оперированные по поводу рака щитовидной железы, нуждаются в пожизненном диспансерном наблюдении. Такое наблюдение необходимо именно при дифференцированных карциномах щитовидной железы, для которых характерны очень длительные периоды ремиссии.

Одной из основных задач диспансерного наблюдения за оперированными больными является выявление и коррекция гормональных нарушений. Речь идет, в первую очередь, о терапии тиреоидными гормонами, цель которой не только поддерживать эутиреоидное состояние, но и воздействовать на центральное звено тиреоидного гомеостата — подавить избыточную секрецию тиреотропина. В этом принципиальная особенность гормонотерапии у больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы. Дело в том, что стойкое высокое содержание тиреотропина в крови может стимулировать рост рецидива или метастазов рака щитовидной железы, а также способствовать возникновению рака молочной железы (см. главу 16). В связи с этим многие клиницисты считают, что гормонотерапия показана всем больным дифференцированным раком щитовидной железы, независимо от объема операции.

Разумеется, после экстирпации щитовидной железы все больные нуждаются в постоянной (пожизненной) заместительной гормонотерапии, которую следует начинать возможно раньше (на 10-12-й день после операции).

Более сложным является вопрос о гормонотерапии после экзонных вмешательств. Гемитиреоидэктомия не приводит к гипотиреозу, но как показали исследования В. М. Телиш [84], в отдаленные сроки после операции у больных возможен подъем уровня ТТГ в крови. Уровень тиреотропина начинает расти через 3 мес и достигает максимума к концу первого года после операции. Такие больные, несомненно, нуждаются в супрессивной гормонотерапии. Спорным остается вопрос, как долго должна продолжаться супрессивная терапия в таких случаях. Вероятно, этот вопрос должен решаться индивидуально в зависимости от концентрации тиреотропина в крови.

Следует заметить, что при проведении заместительной гормонотерапии быстро устраняются явления гипотиреоза, добиться же стойкого снижения концентрации ТТГ в крови очень трудно, а иногда невозможно.

Адекватная заместительная гормонотерапия проводится далеко не всегда. При анализе амбулаторной группы больных папиллярным раком щитовидной железы выяснилось, что 35 человек из 71 (49,3%) после субтотальной резекции или экстирпации щитовидной железы до обращения в НИИ онкологии вовсе не получали

тиреоидных гормонов или заместительная терапия была явно недостаточной. У 7 из этих больных была выявлена картина тяжелого гипотиреоза.

Мы начинаем заместительную терапию с 25 мкг L-тироксина и постепенно повышаем дозу до 100 мкг L-тироксина и более в зависимости от возраста, массы тела больного и индивидуальной переносимости препарата. Заместительную терапию тиреоидными гормонами обычно удается отрегулировать в течение первых 6 мес после операции. В дальнейшем мы только контролируем достаточность такой терапии. Больных сначала пугает необходимость постоянного, пожизненного приема препарата, и задача врача — помочь преодолеть этот психологический рубеж и, с одной стороны, показать, что лечение тиреоидными препаратами не является тягостным или трудным, с другой — внушить больному важность заместительной терапии, необходимость аккуратного приема препарата. У пожилых пациентов, особенно при наличии сопутствующих сердечных заболеваний, мы особенно осторожны при подборе дозы гормона, так как передозировка тиреоидных препаратов у этих больных может сопровождаться появлением или учащением приступов стенокардии, повышением артериального давления.

Гипопаратиреоз является наиболее тяжелым осложнением после хирургического лечения рака щитовидной железы. Классические признаки этого осложнения, которое обычно развивается в первые (1-4-е) сутки после операции, хорошо известны и не вызывают трудностей для распознавания. Однако иногда это осложнение появляется в более поздние сроки (поздний гипопаратиреоз) и носит стертый характер. Лечение паратиреоидной недостаточности требует постоянного наблюдения врача, так как на состояние больного влияет целый ряд факторов, требующих коррекции заместительной терапии. Следует отметить определенную сезонность в течении паратиреоидной недостаточности. Больные хуже чувствуют себя в зимнее время и в первые месяцы весны. Возможно, в этом повинны недостаточная инсоляция и характер питания (менее витаминизированная пища). Явления паратиреоидной недостаточности усиливаются при значительной нагрузке, физической или эмоциональной, в период беременности. Иногда беременность может провоцировать проявление паратиреоидной недостаточности. Эти обстоятельства необходимо учитывать при лечении больных с гипопаратиреозом. Иногда имеется относительная паратиреоидная

недостаточность, которая может дать четкую клиническую картину только при определенных условиях. Больные могут не обращать внимания на незначительные начальные проявления гипопаратиреоза, поэтому задача врача — активно выяснить, нет ли у больного признаков гормональных нарушений. В амбулаторной группе больных папиллярным раком щитовидной железы паратиреоидная недостаточность была выявлена у 8 из 160 больных (8,7%). У 8 больных были явления относительной паратиреоидной недостаточности.

Для лечения паратиреоидной недостаточности применяются препараты кальция и витамин D. При назначении витамина D (масляный раствор или эргокальциферол) необходим регулярный контроль за содержанием кальция в крови (витамин D обладает кумулятивным свойством). Длительный прием больших доз препарата приводит к повышению содержания кальция в крови, токсическому поражению почечного эпителия, дистрофии и некробиотическим изменениям в почках и камнеобразованию.

Среди поздних осложнений, которые проявляются в процессе диспансерного наблюдения, следует отметить поздние лучевые осложнения. Мы наблюдали в амбулаторной группе больных папиллярным раком щитовидной железы поздние лучевые отеки гортани у 2 больных. У 1 из этих больных явления отека гортани развились через 2 мес после окончания лучевой терапии. У другого через 4 года после операции и последующей лучевой терапии по поводу рецидива папиллярного рака щитовидной железы с метастазами в лимфатических узлах шеи возник выраженный индуративный отек кожи и подкожной клетчатки в области шеи, сопровождавшийся выраженной гиперестезией кожи и мучительными болями.

И, наконец, еще одна пациентка (1927 г. рождения), которой в 1955 г. произведена экстирпация щитовидной железы по поводу рака с последующей сочетанной лучевой терапией (рентгенотерапия и радиоактивный йод). Доза лучевой терапии неизвестна. Через 43 года после проведенного лечения у больной развился рубцовый стеноз гортани, потребовавший наложения трахеостомы. Признаков рецидива опухоли не обнаружено. Через два года после наложения трахеостомы состояние больной удовлетворительное.

Таким образом, среди 160 больных папиллярным раком щитовидной железы (амбулаторная группа) 52 человека (32,5%) нуж-

дались не только в наблюдении, но и в медицинской помощи в связи с имеющимися у них серьезными послеоперационными (или пост лучевыми) осложнениями.

Объем обследования больного в процессе диспансерного наблюдения определяется характером послеоперационных осложнений, жалобами больного, морфологическим строением опухоли, а также сроком, прошедшим после операции.

У больных папиллярным раком щитовидной железы в течение ближайших 1-2 лет после операции, особенно если операция была недостаточной по объему, существует опасность рецидива или возникновения регионарных метастазов. В соответствии с этим строится опрос, осмотр и обследование больного. В более поздние сроки у больных папиллярным раком щитовидной железы следует помнить о возможности метастазов в легкие, а при фолликулярном раке — более вероятны метастазы в кости.

При каждом осмотре производится клинический анализ крови. Стойкая или даже прогрессирующая лейкопения может быть следствием лучевой терапии и требует в ряде случаев соответствующего лечения. Упорная анемия может свидетельствовать о гипотиреозе. Поэтому при оценке эффективности заместительной терапии тиреоидными гормонами мы учитываем и показатели красной крови.

У больных, получающих заместительную терапию тиреоидными гормонами, производится определение содержания холестерина в крови и контроль ЭКГ — это наиболее доступные в поликлинических условиях методы обследования. При возможности больным производится определение содержания тиреотропина и тиреоидных гормонов в крови.

Контроль за содержанием кальция в крови производится в зависимости от состояния больного и тяжести гипопаратиреоза.

У больных, находящихся под диспансерным наблюдением, не реже одного раза в год производится рентгенограмма грудной клетки. Рентгенограммы костей необходимы только при наличии у больного соответствующих жалоб, позволяющих заподозрить поражение скелета.

Сканирование щитовидной железы является важным диагностическим методом исследования в процессе диспансерного наблюдения. У оперированных больных сканирование щитовидной железы показано в следующих случаях:

— когда необходимо уточнить действительный объем произведенной операции и количество оставшейся ткани щитовидной железы;

— если после субтотальной резекции щитовидной железы увеличивается объем оставшейся ткани щитовидной железы и решается вопрос, рецидив это или компенсаторная гиперплазия.

Объем обследования больного в процессе диспансерного наблюдения зависит от гистогенеза и морфологической структуры опухоли. Классическим примером в этом отношении может быть медуллярный рак щитовидной железы. Известно, что самым чутким маркером рецидива медуллярных карцином является подъем концентрации кальцитонина в крови (см. главу 14). Поэтому регулярный контроль за уровнем кальцитонина является совершенно необходимым мероприятием в процессе динамического наблюдения за больным после радикального лечения по поводу медуллярного рака щитовидной железы.

Подобным маркером рецидива дифференцированного рака щитовидной железы является высокий уровень тиреоглобулина в сыворотке крови.

Таковы минимальные исследования, которым подвергается больной, оперированный по поводу рака щитовидной железы, в процессе диспансерного наблюдения.

Диспансерное наблюдение за больным, оперированным по поводу рака щитовидной железы, имеет еще одну задачу — своевременное выявление и лечение других первично-множественных злокачественных новообразований (см. главу 16).

ТРУДОВАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ, РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для изучения вопросов трудовой и социальной реабилитации 160 больным, оперированным по поводу дифференцированных карцином щитовидной железы, была разослана специальная медико-социологическая анкета, на которую ответили 125 человек. Среди приславших ответы было 96 женщин и 29 мужчин в возра-

сте от 19 до 64 лет. К моменту операции работал 121 человек, 2 из них имели пенсию по старости и продолжали работать, а после операции прекратили работу. Таким образом, трудоспособными были 119 пациентов. Из этих больных 68 человек после операции во ВТЭК не обращались и через 1-3 мес приступили к труду. Четверо больных были освидетельствованы во ВТЭК, но от предложенной группы инвалидности отказались. Таким образом, непосредственно после операции приступили к труду, не имея группы инвалидности, 72 человека из 119 трудоспособных. Оставшиеся 47 (39,5%) больных были подвергнуты ВТЭК и признаны инвалидами.

Из табл. 15 видно, что при первом освидетельствовании во ВТЭК из 47 больных 37 (78,7%) признаны инвалидами II группы и только 5 —инвалидами III группы.

Таким образом, непосредственно после операции возвратились к труду 87 человек из 119 трудоспособных (73,1%).

Как и следовало ожидать, среди больных, которые не обращались во ВТЭК, была значительная часть мужчин. Соотношение мужчин и женщин среди не имевших инвалидности 1:2, а среди инвалидов — 1:10. Из 15 больных, которые признаны после операции инвалидами, но не прекращали трудовой деятельности, было 12 мужчин и 3 женщин, не работали после операции 30 женщин и только 2 мужчин.

Можно было бы ожидать, что среди инвалидов будут преобладать более пожилые люди. Однако такой зависимости нет. Более того, среди не имевших инвалидности было 46 человек в возрасте до 40 лет, а среди инвалидов — 32 из 47. Такое соотношение со-

Таблица 15

Характеристика инвалидности больных, оперированных по поводу дифференцированного рака щитовидной железы (данные первого освидетельствования ВТЭК)

Группа инвалидности	Общее число больных	Непосредственно после операции	
		работают	не работают
I	5		5
II	37	10	27
III	5	5	—
Всего	47	15	32

храняется и при сравнении группы работающих и неработающих. Среди приступивших после операции к труду в возрасте до 40 лет было 58 человек, а среди неработавших — 21 из 47 человек. Эта разница статистически недостоверна. Однако имеется четкая тенденция в преобладании среди инвалидов и неработающих более молодых пациентов. Этот, казалось бы, парадоксальный факт в значительной мере объясняется тем, что среди анализируемой группы больных преобладали молодые женщины, имеющие малолетних детей. Как видно из табл. 16-1, из 119 больных было 60 женщин в возрасте до 40 лет (50%). Эти пациентки охотнее соглашались на получение группы инвалидности. Больные в предпенсионном возрасте, напротив, были заинтересованы в продолжении работы (имея иногда большой стаж работы на одном предприятии), для того чтобы получить хорошую пенсию. Таким образом, социально-бытовые условия определенным образом влияют на трудоспособность больных после операции.

Анализ зависимости трудоспособности от объема оперативного вмешательства показал, что в группе неработающих преобладали пациенты, которым выполнено обширное оперативное вмешательство. Из числа неработающих 40% больных перенесли экстирпацию щитовидной железы и 68% больных была выполнена операция Крайла. В группе работающих экстирпация щитовидной железы была произведена только в 24% и немногим более 1/3 больных (38%) перенесли операцию Крайла. Таким образом, в группе больных, которые не прекращали трудиться после операции, отчетливо преобладали лица, которым были выполнены щадящие по объему оперативные вмешательства.

Таблица 16-1

Распределение по полу и возрасту больных, признанных после операции инвалидами и не имевших инвалидности

Инвалидность	Пол	Возраст (годы)					Всего больных
		до 30	31-40	41-45	46-50	51-55	
Не имели инвалидности	м	9	6	6	1	1	23
	ж	14	17	11	7		49
Признаны инвалидами	м	1	2	1	3	1	5
	ж	14	15	9		1	42
Всего		38	40	27	11	3	119

Отчетливое влияние на трудоспособность имели послеоперационные осложнения. Среди 87 больных, которые не прекращали трудовой деятельности, послеоперационные осложнения были у 19 человек (23%). В группе неработающих послеоперационные осложнения наблюдались почти вдвое чаще (41,9%). Эти данные убедительно показывают, что выбор оптимального объема оперативного вмешательства является важнейшим реабилитационным мероприятием при лечении больных дифференцированным раком щитовидной железы. Обращает на себя внимание, что среди работающих пациентов почти 1/3 (23%) имели послеоперационные осложнения, часто очень серьезные (табл. 16-2).

Одна больная продолжала работать, имея постоянную трахеостому. Следовательно, характер послеоперационных осложнений имеет существенное, но не решающее значение для трудоспособности больного после операции.

Анализ мотивов возвращения к трудовой деятельности показал, что у большинства больных (62%) это были соображения социального характера («хотелось работать как все», «не могу без работы вообще»). Только 21% опрошенных отметили основным мотивом возвращения к труду соображения материального характера («недостаточная материальная обеспеченность» или «возможность получения в дальнейшем хорошей пенсии»), 15% боль-

Таблица 16-2

Характер послеоперационных осложнений у больных, работающих после операции по поводу дифференцированного рака щитовидной железы

Характер осложнений	Число больных*
Всего больных	87
Из них имели послеоперационные осложнения в том числе:	19
парез возвратного нерва (в том числе двусторонний)	8(2)
паратиреоидная недостаточность	7
парез добавочного нерва	5
лучевые повреждения	1
Всего	21

* Некоторые больные имели два осложнения, поэтому количество осложнений превышает число больных, имевших осложнения.

ных высказали мотивы социального и материального характера. Такой низкий удельный вес соображений материального характера как стимула для работы, несомненно, следует объяснить тем, что среди больных преобладали женщины, которые, как правило, не были единственным кормильцем в семье.

Мы проанализировали уровень образования больных. Оказалось, что 75 (63%) пациентов имели высшее или среднее специальное образование, 19 (15,9%) — среднее общее (средняя школа) и только 25 (21%) опрошенных имели начальное образование. Таким образом, основная масса больных были специалисты достаточно высокой квалификации. Такой высокий уровень образования обусловил и характер трудовой деятельности.

Подавляющее число больных (80%) занимались трудом преимущественно с нервно-психическим напряжением и только 20% — физическим трудом. Следует заметить, что среди анализируемой группы больных не было лиц, занимающихся тяжелым неквалифицированным трудом. Среди 74 человек, имеющих высшее или среднее специальное образование, работали по специальности 72 человека, а 2 мужчин, которые имели среднее техническое образование, работали водителями автомобиля. После операции изменили характер работы на более легкий труд 7 человек из 87 (7%), только у 2 больных такое изменение было связано с послеоперационными осложнениями. Таким образом, характер трудовой деятельности, особенности профессии, уровень образования оказывали существенное влияние на возвращение или невозвращение больного к труду. Среди лиц, продолжающих после операции работать, высшее или среднее специальное образование имели 57 (65,5%), а неработающих — 12 (54%). Следовательно, это тоже не основная причина в решении вопроса о трудоспособности больного после операции. Естественно, что трудоспособность человека — понятие очень сложное. Кроме объективной основы, связанной с состоянием пациента, наличием у него серьезных осложнений после операции, степенью компенсации этих осложнений, характером и тяжестью сопутствующих заболеваний, существует и субъективная сторона, которая в значительной степени определяется личностными особенностями пациента, которые необходимо учитывать в процессе реабилитации. В исследовании социально-психологического типа личности было установлено, что в поведении человека при стрессовой ситуации (операция в он-

кологическом учреждении) большую роль играет система ценностных ориентации субъекта. Оказалось, что поведение больного после операции по поводу злокачественной опухоли, характер и полнота его реадaptации в значительной степени зависят от того, какое место ценность «здоровье» занимает в ряду других его жизненных ценностей.

Трудоспособность и нетрудоспособность — понятия динамические, меняющиеся под влиянием объективных причин, из которых главная — состояние здоровья пациента. Мы проследили судьбу больных в отношении трудоспособности в группе работающих и неработающих непосредственно после операции.

Из 5 больных, признанных инвалидами I группы, в дальнейшем стали работать 4 (через 3 и через 4 года) и не работает только 1 пациентка. Из 27 больных, имевших при первом освидетельствовании ВТЭК II группу инвалидности и не работавших, в дальнейшем были переведены на III группу и стали трудиться 16 человек. Время возвращения к трудовой деятельности было различным: от 1 года до 5 лет.

Из 72 больных, которые не прекращали трудовой деятельности после операции, в дальнейшем через 2-3 года в связи с пенсионным возрастом перестали работать 3. Один больной через 10 лет после операции был признан инвалидом I группы в связи с тяжелым сопутствующим заболеванием, при осмотре в поликлинике НИИ онкологии признаков рецидива опухоли у него не обнаружено.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что традиционные установки в отношении трудоспособности больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы, требуют пересмотра.

В предыдущих разделах мы подробно разбирали вопросы медицинской реабилитации. После завершения лечения возникает вопрос о необходимости направления больного во ВТЭК. Этот вопрос решает лечащий врач или районный онколог, чаще последний; он же определяет и длительность временной нетрудоспособности больного (длительность пребывания больного на больничном листе). При решении вопроса о трудоспособности больного нельзя исходить только из факта операции по поводу злокачественной опухоли, необходимо учитывать следующие обстоятельства:

- морфологическое строение опухоли, пол и возраст больного, а при папиллярных карциномах еще и вариант клинического течения, так как именно это определяет прогноз;
- характер и тяжесть послеоперационных осложнений;
- характер и тяжесть сопутствующих заболеваний;
- профессию больного.

По нашим данным, 62% больных после операции по поводу дифференцированного рака щитовидной железы вернулись к трудовой деятельности, минуя ВТЭК. В последние годы в справке, которую получает больной при выписке из стационара, мы отмечаем, нуждается или не нуждается больной в освидетельствовании ВТЭК. Такое заключение является руководством для районного онколога.

В решении ВТЭК основным аргументом при определении тяжести инвалидности у больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы, является «неопределенность прогноза». Наши сегодняшние знания в отношении карцином щитовидной железы позволяют более определенно говорить о прогнозе. Такую прогностическую оценку должен делать лечащий врач, обладающий всем объемом медицинской информации о больном. Нам представляется, что такого рода прогностические решения могут сделать экспертные заключения более объективными. Следует подчеркнуть, что при папиллярных карциномах важнейшим прогностическим признаком является вариант клинического течения.

Вопрос о трудоустройстве больных, радикально оперированных по поводу дифференцированных карцином щитовидной железы, не только имеет социально-экономическое значение, но существенно влияет на состояние больного, процесс его реадaptации. Возвращение к общественно-полезному труду, к активной жизни благотворно действует на психику больных, укрепляет в них веру в выздоровление. До сих пор процесс трудовой реабилитации больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы, был пассивным. Поэтому очень важной медико-социальной задачей является работа по активному возвращению этих больных к труду. Несомненно, основная роль в решении этой задачи принадлежит совершенствованию методов лечения. Однако имеются и другие, пока практически не использованные резервы, к которым можно отнести:

— более активное лечение послеоперационных осложнений в отдаленные после операции сроки (пересадка околощитовидных желез, пластика нервов);

— санаторно-курортное лечение;

— обучение и переобучение больных, особенно в возрасте до 40 лет.

Существующее законодательство ограничивает прием в различные учебные заведения, в том числе и ПТУ, больных, оперированных по поводу злокачественных опухолей. В связи с этим нам представляется, что расширение полномочий ВТЭК при решении вопроса о возможности обучения больного является совершенно необходимой мерой.

Часть VII

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Глава 20

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Первичный гиперпаратиреоз — это заболевание, обусловленное гиперфункцией паратиреоидной железы (одной или нескольких) вследствие их самостоятельного (первичного) поражения патологическим процессом (аденома, гиперплазия, рак)*.

Первичный гиперпаратиреоз было принято считать редким заболеванием.

Большинство отечественных авторов обладает сравнительно небольшим числом клинических наблюдений. В зарубежной литературе последнего десятилетия, напротив, имеются многочисленные сообщения о значительном количестве больных первичным гиперпаратиреозом. Это связано, несомненно, с улучшением диагностики, позволившей выявлять ранние или даже доклинические формы заболевания. Кардинальные изменения диагностики гиперпаратиреоза связаны с двумя принципиальными достижениями:

— внедрением многоканальных автоанализаторов, позволяющих одномоментно оценивать несколько физико-химических параметров крови, в том числе и кальций;

— разработкой радиоиммунологического метода прямого определения содержания паратгормона в крови.

Внедрение методик определения кальция в крови дало возможность создать скрининговые программы и обследовать большие группы людей (здоровых, амбулаторных больных, больных,

Вторичный гиперпаратиреоз является результатом компенсаторной гиперплазии и гиперфункции околощитовидных желез, развивающейся в ответ на длительную гипокальциемию вследствие хронической почечной недостаточности (почечная форма вторичного гиперпаратиреоза) или нарушения абсорбции кальция в кишечнике (кишечная форма). Псевдогиперпаратиреоз является результатом эктопической продукции паратгормона и наблюдается при некоторых злокачественных опухолях (рак молочной железы, рак бронха).

находящихся в стационарах). В результате такого обследования было показано, что заболеваемость первичным гиперпаратиреозом на порядок выше, чем казалось ранее, и составляет от 50 до 200 случаев на 100 000 населения ежегодно.

При тщательном обследовании населения частота заболевания может достигать 1:200 [50]. Сегодня первичный гиперпаратиреоз относится к числу наиболее частых эндокринопатий и занимает третье место после болезней щитовидной железы и сахарного диабета [40].

Заболеваемость выше среди женщин и линейно растет с возрастом [138].

Значительная разница между частотой клинически выраженного гиперпаратиреоза и числом больных с доклиническими формами заболевания, которые проявляются только гиперкальциемией, позволяют полагать, что процесс прогрессирует очень медленно и долго может оставаться на субклинической стадии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Клиническая картина гиперпаратиреоза чрезвычайно пестра и многолика. Как всякое хроническое заболевание, это длительный прогрессирующий процесс, проявления которого постепенно, часто волнообразно нарастают от минимальных, едва заметных, до резко выраженных.

Классические симптомы, связанные с поражением костей и почек, выявляются в далеко зашедших стадиях заболевания. Диагностика гиперпаратиреоза при изменениях скелета, которые считались классическими признаками этого заболевания, сегодня не может удовлетворять клиницистов. Это примерно то же самое, что диагностировать гепатит при наличии цирроза и портальной гипертензии. Поэтому важнейшее значение приобретают признаки начинающегося заболевания. Эти признаки, к сожалению, не специфичны.

Заболевание начинается с общих явлений: адинамия, прогрессирующая мышечная слабость, особенно в нижних конечностях.

Больные жалуются на слабость в ногах, особенно трудно подниматься по лестнице. Все это происходит на фоне прогрес-

сирующего похудения, которое бывает столь выраженным, что заставляет врача думать о злокачественной опухоли. Прогрессирующая мышечная слабость сопровождается некоторыми нервно-психическими расстройствами: вялостью, снижением работоспособности, депрессией, потерей интереса к работе; снижением памяти. Признаки, характерные именно для гиперпаратиреоза, появляются позднее. Эти нарушения касаются всех систем, но, в первую очередь, костей, почек и желудочно-кишечного тракта.

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов в клинической картине заболевания выделяют три формы гиперпаратиреоза:

- костную;
- почечную;
- висцеральную (абдоминальную или желудочно-кишечную).

Ж. Майер [56] выделяет еще паратиреотоксическую форму заболевания, которая характеризуется тяжелым злокачественным течением и сопровождается выраженными признаками общей интоксикации, вплоть до паратиреотоксического криза.

Очень часто наблюдают смешанные формы, когда имеется комбинация поражений почек, скелета и желудочно-кишечного тракта, с преобладанием какого-то одного клинического проявления заболевания.

Частота отдельных клинических форм гиперпаратиреоза за последние 20 лет отчетливо изменилась.

Эпидемиологические исследования, проведенные в начале 80-х годов в США, выявили заметные сдвиги в соотношении отдельных клинических форм первичного гиперпаратиреоза [138, 154]. Из 111 больных первичным гиперпаратиреозом, которых наблюдали G. Mundy и соавт. [138], ни у кого не было рентгенологических признаков поражения костей, и лишь у 7 пациентов были обнаружены признаки мочекаменной болезни. У 57% больных этой группы диагноз был поставлен только на основании выраженной стойкой гиперкальциемии.

По данным клиники Мейо [154], всего 8% больных первичным гиперпаратиреозом имеют рентгенологические признаки поражения костей. G. Mundy [138], Д. Хит, С. Маркс [85] также считают, что в настоящее время большинство пациентов, страдающих первичным гиперпаратиреозом, не имеют типичного пора-

жения костей. R. Rossi и соавт. [146] обобщили большой клинический опыт и пришли к выводу, что до середины 60-х годов преобладали формы с поражением скелета и почек, а последние 20 лет отчетливо превалируют нервно-мышечные и психические симптомы заболевания.

J. Bilezicizian и соавт. [143] приводят сводные литературные данные о частоте различных клинических форм первичного гиперпаратиреоза за последние 30 лет (табл. 17).

Как видно из приведенных данных, за последние 20 лет резко возросла частота бессимптомных форм заболевания, что объясняется внедрением современных биохимических методов обследования.

Таким образом, соотношение различных клинических форм первичного гиперпаратиреоза определяется уровнем диагностики этого заболевания. Значительная доля костных форм с выраженными клиническими и рентгенологическими признаками поражения скелета, несомненно свидетельствует о серьезных недостатках в распознавании гиперфункции околощитовидных тел. Иными словами, клиническая форма первичного гиперпаратиреоза является отражением стадии заболевания.

Поскольку основным местом приложения воздействия гормона околощитовидных желез является эпителий извитых почечных канальцев, ведущее место в патогенезе гиперпаратиреоза занимают, несомненно, нарушения функции почек. Под влиянием паратгормона (его избыточного содержания) снижается реабсорбция неорганического фосфора в почечных канальцах, большая часть фосфора выделяется с мочой, и концентрация его в кро-

Таблица 17

Частота отдельных клинических форм
первичного гиперпаратиреоза
(сводные литературные данные, в %)

Клиническая форма заболевания	Годы		
	1930-1965	1965-1974	1985-1993
Почечная	57	51	19,5
Костная	23	10	2
Гиперкальциурия	—	36	39
Бессимптомная	0,6	18	80

ви снижается. Это является пороговым раздражителем для поступления фосфора в кровь из его депо, т. е. костей. Около 80% фосфора находится в костях в соединении с солями кальция. Поэтому поступление в кровь фосфора сопровождается извлечением из костей и кальция, с которым фосфор находится в химическом соединении. В результате этих процессов развиваются основные, свойственные гиперпаратиреозу, нарушения — гипофосфатемия и гиперкальциемия. Повышение уровня кальция в крови приводит к повышению его выделения почками, развивается гиперкальциурия. В дальнейшем возможны несколько вариантов течения заболевания.

При почечных формах преобладает процесс формирования камней (нефролитиаз, уролитиаз), а деминерализация скелета не происходит за счет повышения всасывания алиментарного кальция и витамина D в кишечнике.

При костных формах, напротив, нарушаются процессы всасывания кальция и витамина D в кишечнике, и потери кальция не восстанавливаются, что приводит к прогрессирующей деминерализации скелета.

Костная форма гиперпаратиреоза. Поражения опорно-двигательного аппарата — классическое проявление гиперпаратиреоза. В сознании многих клиницистов и сегодня гиперпаратиреоз ассоциируется с генерализованной фиброзной остеодистрофией (болезнью Реклингхаузена). Заболевание начинается с болей в различных отделах скелета — в области кистей и запястий, а позднее в конечностях, ребрах, крупных суставах, позвоночнике, костях таза. Сначала боли связаны с движением и проходят в покое, но постепенно становятся упорными и настолько интенсивными, что приковывают больных к постели. Заболевание нередко носит волнообразный характер, и возможны периоды ослабления и даже исчезновения болей, которые возникают вновь и становятся еще более интенсивными. Такого рода жалобы обычно расцениваются врачом как проявление радикулита, радикулоневрита или полиартрита. Заболевание сопровождается прогрессирующим похуданием больного и выраженной мышечной слабостью, поэтому часто возникает подозрение в отношении злокачественной опухоли. Деминерализация костей приводит к деформации скелета, обусловленной мягкостью костей, неправильно сросшимися переломами, а также формированием костных

кист. За счет снижения высоты тел позвонков уменьшается рост. Иногда именно снижение роста является первым симптомом, на который обращает внимание больной. Появляется повышенная ломкость костей. Возникновение перелома после незначительной травмы, а то и без травмы, множественные повторные малоболезненные переломы — характерные проявления гиперфункции околощитовидных желез. Надо еще раз отметить, что такого рода изменения со стороны скелета — признаки далеко зашедшего процесса.

Одним из первых клинических проявлений заболевания могут быть эпюлиды, возникающие в области челюстей, сопровождающиеся расшатыванием и выпадением зубов, и вследствие этого рано обращающие внимание больного.

Решающее значение для диагностики костной формы гиперпаратиреоза имеет рентгенологическое обследование скелета. Рентгенологическая картина гиперпаратиреоидной остеодистрофии очень многообразна. Поражение скелета может носить генерализованный характер, но чаще поражаются отдельные кости, которые подвергаются наибольшей функциональной нагрузке (бедро, позвонки, кости голени). Основными рентгенологическими проявлениями гиперпаратиреоза являются:

- диффузный остеопороз;
- патологические переломы;
- образование костных кист.

Очень характерна картина диффузного остеопороза с истончением кортикального слоя. Одним из первых рентгенологических признаков гиперпаратиреоза может быть субпериостальная резорбция фаланг. Рассасывание кости прогрессивно нарастает, истончается кортикальный слой, и на отдельных участках появляются кисты, иногда множественные. При больших кистах особенно велика опасность патологического перелома.

Изменения в плоских костях характеризуются отдельными вздутиями и разволокнением кортикального слоя. Для костей черепа характерен мелконоздреватый остеопороз с множественными круглыми просветлениями.

Наряду с изменениями в костях наблюдаются изменения суставов типа деформирующего артроза.

Изменения почек при первичном гиперпаратиреозе. Одним из ранних симптомов первичного гиперпаратиреоза может быть

полиурия и полидипсия. Эти симптомы могут настолько прева-лировывать в клинической картине, что создается впечатление ги-пофизарного диабета (несахарный диабет). Указанные симптомы являются следствием нарушений канальцевой реабсорбции. В отличие от несахарного диабета у больных, страдающих гипер-паратиреозом, обильное питье даже временно не утоляет жажду, а применение питуитрина не сказывается на полиурии. Этот важный признак может быть использован для дифференциальной диагностики и определения генеза полиурии.

Классическим проявлением поражения почек при гиперпара-тиреозе является формирование камней (в почках, мочевых путях, мочевом пузыре). По меньшей мере у 35% больных гиперпа-ратиреозом находят камни в почках и мочевыводящих путях. В 10-15% случаев упорно протекающего нефролитиаза причиной его является гиперпаратиреоз. Упорное образование камней, особенно двусторонних и/или фосфатных, должно быть подозрительно в отношении поражения околощитовидных желез. Надо заметить, что проявления мочекаменной болезни, особенно у молодых пациентов, являются показанием для обследования состояния минерального обмена.

Формирование камней клинически проявляется обычными признаками мочекаменной болезни. Но в связи с тем, что фор-мируются крупные (коралловые) камни, нарушается дренажная функция мочевыводящих путей, присоединяется восходящая инфекция и развивается пиелонефрит с последующей про-грессирующей почечной недостаточностью, азотемией и почечной гипертензией. Одним из проявлений хронической почечной недостаточности может быть нарушение концентрационной функции почек, свидетельством которой является стойкая изо-гипостенурия на фоне полиурии. По данным Ж. Майера [56], у 95% больных гиперпаратиреозом плотность мочи не превышала 1,015.

Позднее присоединяется нефрокальциноз, при котором стра-дает непосредственно паренхима органа. Заболевание протекает скрыто и проявляется восходящим пиелонефритом и /или про-грессирующей почечной недостаточностью. Это наиболее тяжелая в прогностическом отношении форма гиперпаратиреоза.

Гиперпаратиреоидные висцеропатии. Гиперпаратиреоз часто сопровождается расстройствами функции желудочно-кишечного

тракта. Жалобы больных на тошноту, рвоту, запоры, отсутствие аппетита, боли в эпигастрии очень характерны. По литературным данным, у 15—27% больных первичным гиперпаратиреозом наблюдается язва желудка, которая может быть единственным клиническим проявлением заболевания. Такая «эндокринная» язва отличается тяжелым клиническим течением, резистентностью к консервативной терапии, склонностью к рецидивам, сопровождается повторными кровотечениями и перфорациями. Характерно развитие острых язв желудка.

Первичный гиперпаратиреоз может сопровождаться явлением хронического панкреатита с формированием камней в протоках поджелудочной железы. В связи с этим больные с язвой желудка или двенадцатиперстной кишки, не поддающиеся консервативной терапии и имеющие склонность к желудочному кровотечению, а также пациенты с хроническим панкреатитом с затяжным, прогрессирующим течением должны быть обследованы в отношении функции паратиреоидных желез.

Генез язвенной болезни при гиперпаратиреозе не ясен. Вероятно, определенную роль в развитии паратиреоидных язв играет гиперкальциемия, кальциноз и тромбоз внутриорганных сосудов и связанные с этим нарушения трофики слизистой желудка.

По данным Н. С. Кузнецова и соавт. [50], около 1-3% всех случаев первичного гиперпаратиреоза входит в синдром МЭН (см. главу 14).

В таких случаях дисплазия околощитовидных желез (аденомы и гиперплазия) связана с определенными генетическими дефектами, свойственными этому синдрому. В остальных случаях причины изменений околощитовидных желез не ясны. Существует мнение об аутоиммунной природе первичного гиперпаратиреоза, выделены моноклональные антитела к паратиреоидной ткани, способные стимулировать секрецию паратгормона [40].

Гиперпаратиреоидный криз. На фоне обычно торпидного, длительного течения гиперпаратиреоза может остро развиваться чрезвычайно тяжелое состояние, которое получило название гиперпаратиреоидного криза. Это осложнение встречается сравнительно редко. В основе гиперпаратиреоидного криза лежит острое повышение содержания кальция в крови. Однако патогенез этого состояния не совсем ясен. Существует мнение, что криз развивается, когда гиперкальциемия превышает какой-то критический

уровень. Однако представления о величине этого критического уровня противоречивы.

Содержание кальция в крови при кризе достигает 3,5-5 ммоль/л (14-20 мг%). Однако криз может развиваться и при более низком уровне кальция [56, 74, 83, 143].

Примечательно, что нет строгого параллелизма между тяжестью криза и уровнем кальция в крови.

Отсутствие строгой зависимости между степенью гиперкальциемии и тяжестью криза, а также и самой возможностью развития криза, позволяют предполагать, что возникновение этого тяжелого состояния связано еще с какими-то неизвестными факторами. В этой связи заслуживают внимания значительные сосудистые изменения, свойственные гиперфункции около щитовидных желез. Длительная хроническая гиперкальциемия вызывает кальциноз стенок сосудов различных органов (головного мозга, сердца, почек). В результате сосудистых нарушений, а также в связи с кальцификатами, возникающими в тканях этих органов, образуются обширные участки некроза и кровоизлияний. Одним из ведущих факторов тонатогенеза при гиперпаратиреоидном кризе является внутрисосудистый тромбоз, который приобретает характер распространенной внутрисосудистой коагуляции с инфарктами различных органов [74]. Однако гиперкальциемия у больных с первичным гиперпаратиреозом нередко существует в течение длительного времени и не сопровождается такими тяжелыми сосудистыми нарушениями. Это, вероятно, не единственный вариант течения патологического процесса.

Остается неясным, что же приводит к внезапному выбросу значительного количества кальция в кровь при кризе. Известно только, что провоцирующими развитие криза факторами могут быть травмы костей (переломы или операции на костях), длительная иммобилизация или ограничение подвижности (длительное пребывание в постели), то есть длительная адинамия, инфекция, беременность, дегидратация. Грубая травматичная пальпация аденомы околощитовидного тела также может провоцировать развитие криза. Причиной гиперпаратиреоидного криза может быть кровоизлияние в околощитовидное тело (или аденому), сопровождающееся одномоментным выбросом большого количества гормона в кровь. Однако известно, что криз может развиваться и без всякой видимой причины [74].

В клинической картине гиперпаратиреоидного криза на начальных стадиях преобладают признаки нарушения водно-электролитного баланса и прогрессирующей почечной недостаточности. Первыми симптомами этого состояния могут быть боли в эпигастрии, тошнота, неукротимая рвота, жажда, боли в мышцах, выраженная мышечная слабость и адинамия. Кратковременная полиурия сменяется олигурией и анурией с быстро нарастающей азотемией. Возникают признаки дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности. На этом фоне возможно развитие острых язв желудка и желудочного кровотечения. В дальнейшем нарастают признаки общей интоксикации и нарушения функций ЦНС. Развивается эксикоз, высокая гипертермия, на фоне которых появляются психоневрологические нарушения: сонливость, спутанность сознания, переходящая в кому, или, напротив, возбуждение, переходящее в острый галлюцинаторный психоз. В терминальной стадии возникают необратимые изменения ЦНС, торможение дыхательного центра, сосудистый коллапс, кома. Летальность при кризе достигает 65% [74].

Диагностика криза в случаях, когда известно, что больной страдает гиперфункцией паратиреоидных желез, не вызывает затруднений. В тех же случаях, когда нет соответствующих анамнестических данных, распознавание природы этого тяжелого состояния может быть крайне затруднительным. В литературе описан один специфичный для хронической гиперкальциемии симптом — это ободковый кератит, своеобразный кальциноз роговицы, развивающийся в результате отложения кальция по ее периферии [74, 83]. Разумеется, решающее значение для постановки диагноза имеют результаты биохимических исследований и, прежде всего, уровня кальция в крови.

Большинство клиницистов считают, что развитие криза является показанием к экстренной операции, которая заключается в удалении аденомы околощитовидной железы. По литературным данным, летальность при гиперкальциемическом кризе при консервативном лечении достигает 60% и даже 100%, а при успешной паратиреоидэктомии снижается до 24~40% [74, 143].

Оперативному вмешательству предшествует предоперационная подготовка, направленная на коррекцию водно-электролитного дисбаланса, стабилизацию гемодинамики.

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Диагностика первичного гиперпаратиреоза остается трудной задачей. Это объясняется, отчасти, объективными причинами: пестрота и многоликость клинической картины, которая на начальных стадиях заболевания имеет очень стертую симптоматику, волнообразность течения с длительными периодами ремиссии, отсутствие абсолютно достоверных лабораторных тестов. Несомненно, определенное значение в трудностях диагностики гиперпаратиреоза имеет недостаточное знание врачами различных специальностей клинических проявлений этого заболевания. Наконец, существует и еще одно, чрезвычайно важное обстоятельство. Дело в том, что определение содержания кальция в сыворотке крови до сих пор не является в практике наших лечебных учреждений (за исключением отдельных клиник) обязательным рутинным методом обследования больного. Последнее обстоятельство, несомненно, является наиболее важной причиной запоздалой диагностики гиперкальциемии у некоторых больных. По данным В. И. Корхова [49], длительность анамнеза у больных с первичным гиперпаратиреозом колебалась от 2 до 22 лет. В диагностике этого заболевания ведущее место, несомненно, занимают биохимические исследования, позволяющие выявлять его доклинические формы.

Классическими показателями гиперфункции паратиреоидных желез являются гиперкальциемия, гиперфосфатемия и гиперкальциурия. Кальций в плазме существует в трех формах: ионизированный, в комплексе с ионизированными анионами и связанный с белком. Общая концентрация кальция в плазме крови составляет 2,2-2,75 ммоль/л (9-11,5 мг%) [83]. Гиперкальциемия — наиболее характерный признак повышения функции околощитовидных желез. Однако этот показатель не постоянный. На начальных стадиях заболевания уровень кальция может быть близким к нормальному. Иногда повышение концентрации кальция в плазме носит нестойкий характер. Поэтому совершенно необходимо проведение нескольких повторных исследований. Наиболее адекватным показателем функции околощитовидных желез является уровень ионизированного кальция, который мо-

жет быть повышен при нормальном содержании общего кальция. Ионизированный кальций составляет приблизительно 45% общего кальция, циркулирующего с кровью. Его уровень у взрослого человека 1,12-1,37 ммоль/л [83]. Концентрация кальция в крови может снижаться во время ремиссии при волнообразном течении заболевания, а также при значительном прогрессировании процесса, вследствие общей потери кальция. Поэтому нормальный или даже пониженный уровень кальция в плазме сам по себе не исключает гиперпаратиреоза.

С другой стороны, гиперкальциемия не является патогномоничным признаком гиперфункции околощитовидных желез и возможна при других заболеваниях, прежде всего при злокачественных новообразованиях. Более того, злокачественные опухоли являются самой частой причиной гиперкальциемии. Среди пациентов с высоким содержанием кальция в крови 55-60% составляют онкологические больные и только 20% — больные с первичным гиперпаратиреозом [85]. Такого рода нарушения обмена кальция наблюдаются преимущественно при костных метастазах злокачественных опухолей (рак молочной железы) и при миеломе.

Вторым наиболее характерным признаком гиперпаратиреоза является гиперфосфатемия. Нормальное содержание неорганического фосфора в крови составляет 0,9-1,3 ммоль/л. При легком гиперпаратиреозе уровень неорганического фосфора в крови может быть в пределах нормы, но редко у верхней границы нормы. Если у больного повышено содержание кальция в крови, а концентрация фосфора на уровне верхней границы нормы или выше, то эта гиперкальциемия не паратиреоидного происхождения.

И, наконец, третий характерный признак гиперпаратиреоза — это гиперкальциурия. В норме за сутки у взрослого человека с мочой выделяется 200-400 мг кальция. При гиперпаратиреозе больной теряет с мочой до 1000 мг кальция.

При гиперпаратиреозе меняется активность щелочной фосфатазы. Активность этого фермента характеризует интенсивность обменных процессов в костной ткани. В норме активность щелочной фосфатазы 2-4 ед Боданского. При костной форме гиперпаратиреоза активность фосфатазы возрастает до 16-20 ед [83].

Важным биохимическим признаком гиперфункции околощитовидных телец является усиленная экскреция общего оксипролина с мочой. Наиболее достоверным признаком гиперфункции околощитовидных желез, несомненно, является повышение уровня паратгормона в крови. Радиоиммунологический метод определения этого гормона стал сегодня достоянием практических медицинских учреждений.

Концентрация паратгормона плазмы в норме составляет 0,15-0,6 нг/мл и зависит от пола и возраста. При тяжелых формах гиперпаратиреоза (особенно при поражении костей) уровень гормона может достигать 5-8 нг/мл. Примечательно, что при повышенном уровне паратгормона и стойкой гиперкальциемии содержание кальцитонина у этих больных остается нормальным. При вторичном гиперпаратиреозе уровень кальцитонина повышен, и базальный уровень паратгормона тоже повышен. Повышение уровня кальцитонина может быть важным дифференциально-диагностическим признаком, позволяющим различить первичный и вторичный гиперпаратиреоз.

Для оценки фосфорно-кальциевого обмена у больных с гиперпаратиреозом используются специальные тесты, направленные на повышение уровня паратгормона в крови. Методика проведения этих проб подробно изложена в соответствующих руководствах.

Обследование больного с первичным гиперпаратиреозом предполагает оценку функции почек, состояние скелета. В последние годы широко применяется пункционная биопсия костей, позволяющая судить об уровне минеральных веществ по соотношению фосфор/оксипролин. Уменьшение соотношения фосфор/оксипролин свидетельствует о снижении минерализации скелета.

Направление и характер (объем) диагностических процедур в значительной степени зависят от формы первичного гиперпаратиреоза (почечная, костная, висцеральная). При бессимптомной гиперкальциемии, выявленной случайно, необходимо доказать ее гиперпаратиреоидную природу и исключить другие возможные причины повышения кальция в крови, прежде всего злокачественную опухоль (рак молочной железы, рак бронха, миелома).

После установления диагноза первичного гиперпаратиреоза следующим чрезвычайно важным этапом является топическая ди-

агностика пораженного эпителиального тельца (или телец). Так как у подавляющего большинства больных причиной первичного гиперпаратиреоза является аденома околощитовидной железы, то речь идет о попытке локализовать эту аденому. Дело осложняется тем, что в подавляющем большинстве случаев из-за небольших размеров и особенностей анатомического положения аденомы околощитовидных желез недоступны для пальпации.

За последние годы произошла существенная переоценка значимости различных диагностических процедур, предложенных для дооперационной топической диагностики аденом околощитовидных желез. В этом отношении наиболее значительным явлением надо считать негативное отношение к большинству инвазивных методов обследования, особенно ангиографии в связи с малой информативностью метода, трудностью интерпретации полученных данных и опасностью тяжелых неврологических осложнений вплоть до паралича. Из инвазивных методов обследования широко используется только селективная катетеризация шейных вен с определением концентрации паратгормона на разных уровнях [143].

Наиболее информативным методом топической диагностики аденом и гиперплазии паратиреоидных желез сегодня, несомненно, является ультразвуковое исследование [101, 143]. Надо заметить, что диагностические возможности этого метода в значительной степени зависят от клинического опыта исследующего. Чувствительности УЗИ при распознавании аденом достигает 85% [50].

Компьютерная томография является менее информативной. Применение этого исследования оказывается успешным преимущественно при медиастинальной локализации аденом околощитовидных желез и размерах узла не менее 1 см [50, 143].

Из радионуклидных методик наибольшего внимания заслуживает полирадионуклидное исследование с использованием комбинации ^{75}Se -метионина и ^{99}Tc -пертехнетата или ^{99}Tc -пертехнетата и ^{201}Tl -хлорида [50, 143]. Метод основан на том, что ткань щитовидной железы накапливает все три препарата, околощитовидные железы — только ^{201}Tl -хлорид и ^{75}Se -метионин. Это позволяет с помощью специального компьютерного устройства устранить изображение щитовидной железы и отчетливо визуализировать только ткань околощитовидных желез.

По сводным литературным данным, чувствительность отдельных неинвазивных методов обследования колеблется от 60 до 70% и ложноположительные результаты составляют около 15% [143].

Из инвазивных методов используется селективная ангиография и катетеризация шейных вен с определением содержания паратгормона на разных уровнях [143]. Эти методы исследования сложны, сопряжены с возможностью серьезных осложнений и требуют большого опыта в выполнении и интерпретации результатов [50].

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Единственным способом лечения первичного гиперпаратиреоза является оперативный метод. Операция показана при всех клинических формах заболевания, при условии, что пациент в состоянии ее перенести. Современные диагностические методы позволяют распознавать доклинические формы первичного гиперпаратиреоза, когда единственным проявлением заболевания является стойкая гиперкальциемия. В зарубежной литературе широко обсуждается вопрос о рациональной лечебной тактике по отношению к этой группе больных. Большинство клиницистов склоняются к активным действиям и рекомендуют оперативные вмешательства во всех случаях бессимптомной гиперкальциемии, когда доказано, что она вызвана гиперфункцией околощитовидных желез [85,154]. D. Scholz, D. Purnell [154] приводят результаты наблюдения 147 больных с бессимптомным первичным гиперпаратиреозом в течение 10 лет. За этот период времени убедительные клинические показания для оперативного вмешательства появились в 26% пациентов (большинство из них были оперированы в течение первых пяти лет). Эти наблюдения показывают, что значительное число больных с первичным бессимптомным гиперпаратиреозом не испытывают никаких признаков заболевания в течение столь длительного времени. Казалось бы, есть основания для благоприятного прогноза. Однако авторы не делают столь оптимистичного вывода и обращают внимание на несколько важных обстоятельств:

— течение бессимптомного первичного гиперпаратиреоза трудно прогнозировать;

— приблизительно 13% пациентов выпадают из-под наблюдения (часть из них погибает от разных причин, другие перестают обращаться к врачу);

— экономически очень дорого проводить регулярное подробное обследование больного в течение столь длительного времени; длительное наблюдение и необходимость повторных диагностических процедур морально тяжело переносятся больными.

Следует помнить также, что по мере старения пациентов в процессе длительного диспансерного наблюдения опасность оперативного вмешательства только возрастает. Все это является основанием рекомендовать оперативные вмешательства при бессимптомном первичном гиперпаратиреозе, но при обязательном условии — возможности обеспечить высококвалифицированную хирургическую помощь.

По данным D. Scholz, D. Purnell [154], у 88% больных, оперированных по поводу бессимптомного гиперпаратиреоза, были обнаружены аденомы или очаговая гиперплазия околощитовидных телец. Столь активная хирургическая тактика по отношению к этой группе больных свидетельствует об очень высоком техническом уровне хирургии паратиреопатий. Надо признать, что сегодня мы не готовы к такой постановке вопроса.

Операции на паратиреоидных железах являются трудным разделом хирургии эндокринных органов. Эти трудности объясняются рядом объективных причин.

Прежде всего, положение паратиреоидных желез очень непостоянно. По данным G. Akerstrum и соавт. [93], верхние околощитовидные железы в 80% случаев располагаются на участке диаметром приблизительно 2 см, расположенном на 1 см выше места пересечения нижней щитовидной артерии и нижнегортанного нерва. Ориентиром для обнаружения нижних околощитовидных желез служит нижний полюс щитовидной железы.

По данным литературы, частота аномального расположения околощитовидных желез колеблется от 13 до 43%. Такая разница в частоте дистопии объясняется в значительной степени тем обстоятельством, что отсутствуют четкие критерии аномального расположения околощитовидных желез. Этот вопрос решается субъективно.

Большинство клиницистов считают дистопией всякое отклонение от типичного положения околощитовидных желез. Дистопия особенно характерна для нижних околощитовидных желез. Это находит объяснение в эмбриогенезе околощитовидных желез. Околощитовидные тельца развиваются из жаберных карманов: верхние околощитовидные железы из IV пары, нижние — из III пары. В процессе развития зачатки смещаются, и III пара оказывается ниже IV пары. Вилочковая железа также развивается из III жаберного кармана. Нижние околощитовидные тельца мигрируют вместе с вилочковой железой и поэтому могут располагаться на всем пути миграции тимуса, в толще последнего и даже дистальнее — в переднем средостении, вплоть до перикарда.

Другая важная анатомическая особенность околощитовидных желез заключается в том, что число их непостоянно. Исследования G. Akerstrum и соавт. [93], проведенные на большом секционном материале, показали, что у 84% пациентов имелось 4 околощитовидных железы, в 3% наблюдений — три железы и в 13% — больше четырех околощитовидных желез. Дополнительные околощитовидные тельца в $\frac{2}{3}$ наблюдений располагались ниже нижнего полюса щитовидной железы и были связаны с тимусом, а в $\frac{1}{3}$ наблюдений — располагались в области щитовидной железы (между долями).

Наконец, распознавание околощитовидных телец, особенно не гиперплазированных, даже при типичном их расположении, бывает очень трудным и требует опыта от хирурга.

Ключевым вопросом в хирургии гиперпаратиреоза является вопрос о рациональном объеме оперативного вмешательства. Причиной гиперфункции паратиреоидных желез могут быть доброкачественные процессы (аденома или диффузная гиперплазия) и рак паратиреоидных желез. Естественно, что характер процесса существенно влияет на выбор объема оперативного вмешательства.

В подавляющем большинстве случаев (80-90%) причиной первичного гиперпаратиреоза являются аденомы эпителиальных телец [50, 143, 146]. Приблизительно у 15-18% пациентов заболевание обусловлено гиперплазией околощитовидных желез и только в 1% всех случаев первичного гиперпаратиреоза причиной его является злокачественная опухоль околощитовидной железы.

Приблизительно у 85% пациентов, страдающих гиперпаратиреозом, имеется одна аденома, а в 4-5% возможны множественные аденомы околощитовидных желез. Гиперплазия околощитовидных желез носит диффузный характер и, как правило, включает поражение всех четырех околощитовидных телец. Такого рода изменения паратиреоидных желез характерны для случаев семейного гиперпаратиреоза, а также наблюдаются при синдромах МЭН-I и МЭН-IIa (см. главу 14).

Таким образом, основные особенности, присущие заболеваниям околощитовидных желез, сопровождающимся их гиперфункцией, — это возможность дистопии околощитовидных телец, непостоянство их числа и возможность множественного поражения. В этом, собственно, и заключается коварство гиперпаратиреоза и, в значительной степени, кроются причины неудач хирургического лечения.

Оперативное лечение паратиреопатий — это очень трудный раздел хирургии, который, однако, сегодня испытывает несомненный подъем. Оперативные вмешательства на околощитовидных железах требует определенного опыта хирурга именно в этом разделе хирургии. Без такого опыта невозможно сориентироваться в сложной анатомической области, в которой располагаются околощитовидные тельца, и, прежде всего, научиться их распознавать.

В последние годы для интраоперационного распознавания околощитовидных телец широко используют различные органические красители. Наибольшее применение нашел обладающий выраженным тропизмом к паратиреоидной ткани метиленовый синий (органический краситель группы тиазиновых красителей). Препарат в дозе 5 мг/кг разводят в 500 мл 5% раствора глюкозы или физиологического раствора и вводят в/в капельно. Введение красителя начинают за 15-20 мин до начала операции или тотчас после интубации больного. Измененные околощитовидные тельца (аденомы или гиперплазия) интенсивно окрашиваются в синий цвет, неизменные не окрашиваются или окрашиваются слабо. Побочных явлений от применения этого красителя не отмечено [8].

Операции по поводу гиперпаратиреоза требуют высокой техники, четких, методичных манипуляций с тщательным гемостазом, так как даже небольшие кровоизлияния резко затрудняют ори-

ентировку. В имбибированной кровью клетчатке выделить маленькие околощитовидные тельца невозможно. Наконец, обязательным условием успешной операции должна быть возможность выполнения срочного морфологического исследования в процессе операции. Даже опытные хирурги вынуждены прибегать к повторной биопсии в поисках аденомы околощитовидной железы [49].

Учитывая, что множественность поражения паратиреоидных желез наблюдается не столь уж редко, большинство клиницистов считают непреложным правилом обязательную ревизию всех четырех околощитовидных телец во время операции по поводу первичного гиперпаратиреоза [146, 143]. Такая ревизия может быть успешной только при условии очень четкого методичного выполнения строго определенных последовательных этапов вмешательства с учетом наиболее частых вариантов расположения околощитовидных телец. R. Rossi и соавт. [146] выделяют следующие основные этапы операции:

I этап. Рассечение заднего листка капсулы щитовидной железы. Выделение возвратного нерва и нижней щитовидной артерии и ревизия всей области позади доли щитовидной железы.

II этап. Ревизия верхнего отдела переднего средостения, тот час дистальнее нижнего полюса щитовидной железы. Выделение тимуса и рассечение его ткани на протяжении 2-3 см.

III этап. Ревизия параззофагеальной, парафарингеальной, ретрофарингеальной и ретроэзофагеальной зон.

IV этап. Вскрытие влагиалища сосудисто-нервного пучка шеи и ревизия его по ходу общей сонной артерии вплоть до ее бифуркации.

V этап. Удаление доли щитовидной железы на стороне, где не обнаружено околощитовидное тельце.

VI этап. Широкая медиастинотомия; при необходимости даже стернотомия.

Разумеется, каждый последующий этап необходим только в тех случаях, когда предыдущих было недостаточно, чтобы увидеть все четыре околощитовидные железы. Ж. Майер [56] считает, что если в результате тщательной ревизии области шеи (обследование щитовидной железы, задней поверхности ее долей, области сосудисто-нервных пучков) аденому околощитовидной железы найти не удастся, то не следует спешить с медиастинотомией, а

закончить вмешательство субтотальной тиреоидэктомией. По мнению автора, медиастинотомию следует выполнять только после специального обследования больного, подтверждающего возможность локализации аденомы в средостении (сцинтиграфия, компьютерная томография).

Успех лечения первичного гиперпаратиреоза определяется, в первую очередь, выбором оптимального объема оперативного вмешательства. Это ключевой вопрос в хирургии паратиреопатий. Объем операции зависит от характера патологического процесса, который явился причиной гиперфункции околощитовидной железы (аденома, гиперплазия или рак).

Объем оперативного вмешательства при аденоме околощитовидной железы

Аденома является причиной гиперпаратиреоза у большинства больных. Операция заключается в ревизии всех околощитовидных желез, чтобы исключить множественность поражения (множественные аденомы или сочетание аденомы и гиперплазии), и удалении увеличенных желез. Зарубежные хирурги считают обязательным после удаления аденомы производить биопсию остальных желез, чтобы доказать — остающиеся околощитовидные тельца представлены нормальной тканью [143].

Биопсия остающихся околощитовидных телец, разумеется, повышает радикальность вмешательства. Однако такая тактика предполагает высокую оперативную технику. Для выполнения биопсии необходима четкая топическая диагностика околощитовидных телец. Дозировать количество ткани для биопсии очень трудно. Наконец, травма железы, кровоизлияние в ткань железы, повреждение сосудистой ножки при выполнении биопсии могут быть причиной ее гипофункции.

Н. Bruining и соавт. [100] считают, что хотя при биопсии удаляется всего 1/10 часть ткани околощитовидного тельца, это не исключает теоретическую возможность гипопаратиреоза в дальнейшем. R. Rossi и соавт. [146], обобщив большой литературный материал, пришли к выводу, что при аденоме околощитовидной железы можно ограничиться удалением ее и биопсией одной из остающихся желез.

Объем оперативного вмешательства при диффузной гиперплазии околощитовидных желез

Диффузная гиперплазия паратиреоидных желез наблюдается в случаях sporadического и семейного гиперпаратиреоза, а также при синдромах МЭН-I и МЭН-IIa (см. главу 14). Эта группа больных особенно трудна для хирургического лечения. Гиперплазии часто подвергаются все имеющиеся околощитовидные тельца, и необходимо удалить такое количество ткани, чтобы, с одной стороны, предупредить возможность рецидива, а с другой — не получить гипопаратиреоза. Вопрос об оптимальном объеме операции при диффузной гиперплазии околощитовидных желез остается спорным.

Многие хирурги придерживаются очень активной тактики и рекомендуют субтотальную или даже тотальную паратиреоидэктомию с криоконсервацией удаленной нормальной ткани (это устанавливается путем биопсии во время операции) и последующей ее аутотрансплантации [36, 143]. Аутотрансплантация может быть немедленной или отсроченной, когда удаленная ткань подвергается криоконсервации. Такая активная тактика разделяется не всеми. Есть сторонники более консервативных мер, предлагающие удалять только явно гипертрофированные эпителиальные тельца, весом более 50 мг [100]/

Субтотальная паратиреоидэктомия предполагает удаление 3 паратиреоидных желез. Но, по данным H, Bruining и соавт. [100], субтотальная резекция в 1/3 наблюдений приводит к тяжелой гипокальциемии. Избежать гипофункции после такой операции можно только при условии, что оставшаяся паратиреоидная ткань жизнеспособна и функционально полноценна. Это требует, в первую очередь, большого опыта и безупречной оперативной техники.

Спорным остается вопрос об оптимальных сроках аутотрансплантации паратиреоидных желез после тотальной паратиреоидэктомии.

Некоторые авторы рекомендуют одновременную аутотрансплантацию после экстирпации всех желез и морфологической верификации нормальной ткани. Такая тактика представляется оправданной, если учесть, что свежая ткань околощитовидных же-

лез при аутоотрансплантации оказывается жизнеспособной в 92% случаев, а подвергнутая криоконсервации сохраняет функциональную активность только в 67%.

С другой стороны, никогда нельзя быть уверенным, что удалена вся функционирующая паратиреоидная ткань. Поэтому некоторые хирурги рекомендуют подождать после операции не менее 6 мес, провести курс лечения препаратами кальция и витамина D и только после этого решать вопрос о необходимости аутоотрансплантации паратиреоидной ткани, которая в течение этого времени подвергается криоконсервации [36, 100].

Следует заметить, что идея криоконсервации и аутоотрансплантация ткани околощитовидных желез представляется в высшей степени перспективной не только в лечении паратиреопатий. Эта методика может решить проблему лечения гипопаратиреоза — наиболее тяжелого осложнения после операций на щитовидной железе.

Неоднозначным остается решение вопроса об объеме операции на околощитовидных железах при синдромах МЭН-I и МЭН-IIa.

Явления гиперфункции околощитовидных желез наблюдаются практически у всех больных с синдромом МЭН-I и только у 30% пациентов с синдромом МЭН-IIa. Кроме того, при синдроме МЭН-I наблюдается преимущественно диффузная гиперплазия, а при синдроме МЭН-IIa — чаще аденомы околощитовидных телец. Поэтому при синдроме МЭН-IIa хирургическая тактика в отношении околощитовидных желез должна быть более консервативной и заключаться в ревизии и удалении только увеличенных эпителиальных телец.

Рецидивы гиперпаратиреоза

Оценивая частоту рецидивов гиперпаратиреоза после хирургического лечения, необходимо, прежде всего, уточнить, что именно следует считать рецидивом заболевания. Дело в том, что в большинстве случаев речь идет не об истинном рецидиве, а о продолжающейся (персистирующей) гиперкальциемии, обусловленной нерадикальной, неэффективной операцией. Залогом успеха хирургического вмешательства при гиперпаратиреозе является обязательная идентификация всех четырех околощитовидных телец.

О рецидиве заболевания можно говорить только в тех случаях, когда при первом оперативном вмешательстве была произведена ревизия всех околощитовидных желез, удалена аденома (или гиперплазированная железа), оставшиеся тельца были макроскопически не изменены и после операции был период нормокальциемии на протяжении 6 мес и более [100, 143].

В связи с этим, приобретает особое значение вопрос о достоверности и информативности медицинской документации относительно объема выполненного оперативного вмешательства. Это значительно облегчает тактику врача при необходимости повторной операции. Повторные оперативные вмешательства по поводу гиперпаратиреоза технически очень трудны, поскольку рубцовые изменения меняют топографию и без того сложной анатомической области. Поэтому важно знать результаты ревизии при первом вмешательстве. Если были идентифицированы все 4 околощитовидных тельца, то следует думать о добавочной эктопированной железе и соответствующим образом планировать повторное вмешательство. При повторных вмешательствах чаще возникает необходимость стернотомии.

Повторные операции по поводу гиперпаратиреоза менее результативны и чаще сопряжены с послеоперационными осложнениями, чем первые оперативные вмешательства. Частота стойкого гипопаратиреоза после повторных оперативных вмешательств достигает 30%, заметно возрастает опасность повреждения возвратных нервов [143].

Оценивая в целом прогноз при гиперпаратиреозе, надо сказать, что он зависит от двух обстоятельств:

- адекватности оперативного вмешательства;
- степени изменений в почках к моменту операции.

При длительном нефролитиазе, уролитиазе и особенно нефрокальцинозе, частых обострениях присоединившегося пиелонефрита после операции отмечается определенное улучшение, но почечная недостаточность прогрессирует.

Глава 21 РАК ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Рак паратиреоидных желез наблюдается крайне редко. В монографии, посвященной гиперпаратиреозу, В. И. Корхов [49] не приводит ни одного собственного наблюдения рака паратиреоидных желез. По литературным данным, рак является причиной гиперпаратиреоза в 0,5-2% всех случаев заболевания [53, 143].

Следует отметить, что, в отличие от рака щитовидной железы, в патогенезе опухолей околощитовидных желез предшествующее облучение области шеи играет ничтожную роль. Th, Christmas и соавт. [107] провели ретроспективное изучение 1550 случаев первичного гиперпаратиреоза. Только у 10 больных в анамнезе было облучение области шеи, у 6 из них больных выявлена аденома, у 3 — рак и у одного — узловатая гиперплазия околощитовидной железы.

В отличие от доброкачественных процессов, поражающих околощитовидные железы, раком одинаково часто страдают мужчины и женщины, преимущественно старше 40 лет.

Клиническая картина рака околощитовидной железы складывается из симптомов, обусловленных гиперфункцией околощитовидных телец и связанных с ростом злокачественной опухоли на шее, которая может вызвать компрессию соседних анатомических образований, а также метастазирует в регионарные лимфатические узлы, легкие, печень и кости. В отличие от аденом, карциномы околощитовидной железы чаще и быстрее достигают больших размеров и в 30-70% случаев доступны пальпации [143].

Регионарные метастазы наблюдают более чем у 30% пациентов.

Рак околощитовидной железы сопровождается выраженной ее гиперфункцией. Уровень кальция и паратгормона в крови при раке даже выше, чем при аденоме, но описаны гормонально-неактивные карциномы паратиреоидных желез. В начальных стадиях заболевания преобладают симптомы гиперпаратиреоза, который может протекать с преимущественным поражением костей, почек или органов желудочно-кишечного тракта. Висцеральные

формы гиперпаратиреоза, вызванного злокачественной опухолью околощитовидной железы, наблюдаются крайне редко. В связи с этим представляет интерес наше наблюдение.

Больной А., 44 лет, 22.04.68 г. поступил в НИИ онкологии с жалобами на слабость, головокружение, частую рвоту, прогрессирующее похудание, боли в суставах. Болен с сентября 1966 г., когда появились боли в эпигастрии, рвота, слабость. Обследован в одной из больниц Ленинграда, высказано предположение о наличии органического заболевания желудка, и 15.11.66 г. произведена лапаротомия и гастротомия. Органических изменений в желудке не обнаружено.

Боли в эпигастрии, упорная рвота, нарастающая слабость продолжались. Появились боли в суставах. В апреле 1967 г. снова госпитализация. Обнаружена гиперкальциемия (14,5 мг%). Диагностирован гиперпаратиреоз. Больному произведена левосторонняя гемитиреоидэктомия и удаление опухоли околощитовидной железы слева. Гистологическое заключение: карцинома околощитовидной железы па фоне крупнофолликулярно коллоидного зоба. Проведен курс послеоперационной телегамматерапии (СОД — 47 Гр). Состояние больного заметно улучшилось, прекратилась рвота.

Через 8 мес после операции заметил мелкие плотные узлы на боковой поверхности шеи слева, которые постепенно увеличивались в размерах. Снова появились боли в животе, рвота. Госпитализирован в НИИ онкологии. При поступлении бледен, истощен. Мучительная рвота. На передней поверхности шеи линейный послеоперационный рубец. В надключичной области слева, а также вдоль левой грудиноключично-сосцевидной мышцы множество мелких, плотных узлов от 0,5 до 1,0 см. Кальций в сыворотке крови — 11,6 мг%. Неорганический фосфор в сыворотке — 1,5 мг%. Содержание кальция в суточном количестве мочи — 0,4 г. Проба Зимницкого — выраженная изогипостенурия. Диагноз: гиперпаратиреоз, причиной которого может быть рецидив опухоли или гормонально-активные метастазы опухоли околощитовидной железы в лимфатические узлы шеи.

24.06.68 г. произведена радикальная шейная лимфаденэктомия слева. Гистологическое заключение: метастазы рака околощитовидной железы в лимфатические узлы. Гладкий послеоперационный период. При осмотре через 4 мес — состояние удовлетворительное, прибавил в массе 6 кг. Кальций в сыворотке крови — 9,5 мг%.

В отличие от других форм первичного гиперпаратиреоза, при раке заболевание протекает бурно, быстро прогрессируют нару-

шения функции почек. Чаще наблюдаются гиперпаратиреоидные кризы [55]. Смерть больных наступает от тяжелых нарушений, вызванных гиперкальциемией (хроническая почечная недостаточность, нарушения сердечной деятельности, панкреатит). На далеко зашедших стадиях заболевания присоединяется раковая интоксикация.

Лечение рака околощитовидных желез — только хирургическое. Операция заключается в гемитиреоидэктомии вместе с опухолью околощитовидной железы и ревизии регионарных лимфатических узлов. При регионарных метастазах — радикальная шейная лимфаденэктомия. Лучевая и химиотерапия при этих опухолях не эффективны.

Следует подчеркнуть, что паратиреоидная ткань (нормальная и опухолевая) обладает выраженной способностью к имплантации. Поэтому при операциях по поводу рака паращитовидных желез особенно важно соблюдать абластичность (футлярность) [55].

Результаты лечения рака околощитовидных желез неутешительны. Рецидивы опухоли после операции составляют 30-65%. Пятилетняя выживаемость составляет при этих опухолях 36-50%, а десятилетняя — всего 13% [143, 146].

СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Агеев И. С.* Распознавание рака щитовидной железы в эндемичных районах: По материалам Архангельской области // *Вопр. онколог.*, 1981, № 7. - С. 74-77.
2. *Агеев И. С.* Онкологические и эндокринологические подходы к диагностике и лечению раннего рака щитовидной железы в условиях зобной эндемии: Автореф. дисс... докт. мед. наук. - М., 1992. - 51 с.
3. *Акинчев А. Л.* Аутоиммунный тиреоидит: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Л., 1986. — 22 с.
4. *Амирова Н. М.* Тактика и объем операции у больных с узловыми образованиями щитовидной железы: Автореф. дисс... докт. мед. наук. — Саратов, 1996. — 32 с.
5. *Аникандров Б. В.* Зоб корня языка // *Хирургия*, 1964, № 12. - С. 46-52.
6. *Базарова Э. Н., Серпуховитин С. Ю.* Некоторые вопросы диагностики и лечения аутоиммунного тиреоидита // *Пробл. эндокринолог.*, 1989, № 2. - С. 37-40.
7. *Балаболкин М. И., Калинин А. П., Селищева Р. Ф.* Дисгенез щитовидной железы. Ташкент: Медицина, 1982. — 144 с.
8. *Балаболкин М. И.* Эндокринология. — М.: Медицина, 1988. - 415 с.
9. *Балаболкин М. И., Ветшев П. С., Петунина Н. А., Трухина Л. В.* Хирургическое лечение диффузного токсического зоба и возможности прогнозирования его результатов // *Пробл. эндокринолог.*, 2000, № 4. — С. 34-38.
10. *Берштейн Л. М.* Гормональный канцерогенез. — СПб.: Наука, 2000. - 199 с.
11. *Боговский П. А.* Морфологические проявления прогрессии опухолей // *Актуальные вопросы современной онкологии*. М., 1970. Вып. 2. - С. 162-171.
12. *Бомаш Н. Ю.* Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. — М.: Медицина, 1981. — 176 с.
13. *Болезни щитовидной железы* / Под ред. Л. И. Бравермана. Пер. с англ — М.: Медицина, 2000. — 417 с.
14. *Брейдо И. С.* Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы. 2-е изд., перераб. и дополн. — СПб.: Гиппократ, 1998. - 336 с.

15. Бубнов А. Н., Кузьмичев А. С., Гринева Е. Н., Трунин Е. М. Узловой зоб. Диагностика. Тактика лечения: Пособие для врачей. - СПб., 1997. - 95 с.
16. Валдина Е. А. Загрудинный зоб (клиника, диагностика и лечение): Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Л., 1964. — 15 с.
17. Валдина Е. А., Архипова Л. И. Вопросы диагностики и лечения больных раком щитовидной железы // Вопр. онкол., 1987, № 6. - С. 111-113.
18. Васильев Л. Я., Викман Я. Е., Раздалъский С. И. и др. Двух-изотопное исследование в диагностике тиреоидного рака // Мед. радиол., 1989, № 1. - С. 10-13.
19. Ветщев П. С., Мельниченко Н. С., Кузнецов Н. С. и др. Синдром Сиппла (обзор литературы) // Клини. мед., 1996. Т. 77, № 1. - С. 122-127.
20. Ветшев П. С., Балаболкин М. И., Петунина Н. О., Трухина Л. В. О показаниях к хирургическому лечению диффузного токсического зоба // Хирургия, 2000, № 8. — С. 4-7.
21. Виленчик М. М. Модификация канцерогенных и противоопухолевых эффектов излучений. — М.: Медицина, 1985. — 127 с.
22. Воронецкий И. Б. Ранний рак и узловые образования щитовидной железы: клинко-морфологическое исследование: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М., 1980. — 30 с.
23. Втюрин Б. М., Цыб А. Ф., Румянцев П. О. и др. Диагностика и лечение рака щитовидной железы у лиц, проживающих на загрязненных в результате аварии на Чернобыльской АЭС территориях России // Рос. онкол. журн., 2001, № 2. — С. 4-8.
24. Глазунов М. Ф. Опухоли яичников (морфология, гистогенез, вопросы патогенеза). Изд. 2, испр., дополн. — Л.: Медгиз, 1961. - 335 с.
25. Гаркавец Р. Ф., Лисянский И. Е. Клинико-генетические аспекты медуллярного рака щитовидной железы // Вопр. онкол., 1989, № 6. - С. 63-68.
26. Гнатышак А. И. Рак щитовидной железы. — Киев, 1962. — 170 С.
27. Цедов И. И., Трошина Н. В., Мазурина Н. В. и др. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы // Пробл. эндокринол., 2000, № 2. - С. 22-30.
28. Демидчик Е. П., Цыб А. Ф., Лушников Е. Ф. Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). - М.: Медицина, 1996. - 208 с.

29. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. — Л.: Медицина, 1983. — 405 с.
30. Дильман В. М. Старение и рак: обоснование стратегии онкогенетической профилактики // Эксперим. онкол., 1989, № 6. - С. 54-58.
31. Жуковский М. А. Детская эндокринология. — М.: Медицина, 1995. - 655 С.
32. Заридзе Д. Г. Заболеваемость злокачественными опухолями в РСФСР и их профилактика // Арх. патологии, 1992, № 12. - С. 5-12.
33. Зефирова Г. С. Заболевания щитовидной железы М.: Арт-Бизнес-Центр. 1999. — 215 с.
34. Злокачественные опухоли и беременность / Под ред. Н. П. Напалкова, Я. В. Бохмана, Р. И. Вагнера. — Л., 1981. — 176 с.
35. Ильин А. А., Румянцев П. О. Диагностика и лечение семейного медуллярного рака щитовидной железы // Пробл. эндокринол., 2000, № 4. - С. 19-23.
36. Исмаилов С. И., Узбеков К. К., Нугманова Л. Б. и др. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза // Пробл. эндокринол., 2000, № 3. — С. 15-18.
37. Кабанов М. М. Концепции реабилитации в современной клинической медицине // Вопр. онколог., 1989, № 6. — С. 45-47.
38. Казеев К. И., Лисянский И. Е., Залетаев Д. В. и др. Синдром множественной эндокринной неоплазии II типа // Пробл. эндокринол., 1988, № 6. — С. 45-47.
39. Калинин А. П., Чепурной Г. И., Литвинов В. И. Современные аспекты лечения аутоиммунного тиреоидита // Клиническая медицина, 1988, № 8. - С. 32-36.
40. Калинин А. П., Балаблкин М. И., Лукьянчиков В. С, Нурманбетов Д. Н. Первичный гиперпаратиреоз // Клиническая медицина, 1990, № 1. - С. 130-136.
41. Калинин А. П. Аутоиммунный тиреоидит (Методические рекомендации). - М.: МОНИКИ, 1999. - 30 с.
42. Калинин А. П., Лукьянчиков В. С, Нгуен Кхань Вьей. Современные аспекты тиреотоксикоза // Пробл. эндокринол., 2000, № 4.- С. 23-26.
43. Кандрор В, И. Эутиреоидный зоб: аутоиммунный компонент патогенеза // Пробл. эндокринол., 1988, № 1. — С. 34-40.

44. *Кандрор В. И.* Современные проблемы тиреоидологии // Пробл. эндокринолог., 1999, № 1. — С. 3-8.
45. *Касаткина Э. П., Шилин Д. Е.* Радиационная патология щитовидной железы у детей и подростков // Пробл. эндокринолог., 1997, № 4. - С. 24-29.
46. *Кветной И. М.* APUD-система (вопросы структурно-функциональной организации, гистогенеза, патологии) // Арх. патологии, 1981, № 2. - С. 81-87.
47. *Колосюк В. А.* Первично-множественные опухоли у больных раком щитовидной железы // Вести, хирургии, 1998, № 2. — С. 161-165.
48. *Косицин И. И.* Морфология лимфатической системы щитовидной железы // Тр. Ижевского мед. ин-та. 1948. Т. 6. — С. 152-185.
49. *Корхов В. И.* Хирургия паратиреопатий. — Л.: Медгиз, 1960. - 189 с.
50. *Кузнецов Н. С, Ветшев П. С, Ипполитов И. Х., Ручкина А. А.* Первичный гиперпаратиреоз // Хирургия, 1996, № 2. — С. 129-137.
51. *Латкина Н. В.* Прогностическое значение клинико-иммунологических показателей в определении исходов хирургического лечения диффузного токсического зоба: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М., 2000. — 27 с.
52. *Левит И. Б., Левит Б. И.* Лечение больных аутоиммунным тиреоидитом эпсилон-аминокапроновой кислотой // Вопр. онкологии: Сб. трудов МОНИКИ. - М., 1984. - С. 138-142.
53. *Леонов Д. А.* Клинико-анатомическое обоснование адекватнорадикальных операций на щитовидной железе при некоторых формах рака: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Челябинск, 1976. — 15 с.
54. *Лиснянский И. Е.* Клинико-генетические аспекты рака щитовидной железы: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М., 1986. - 30 с.
55. *Лукъянчиков В. С, Калинин А. П., Нурманбетов Д. Н.* Рак околощитовидных желез // Вопр. онколог., 1991, № 3. — С. 266-273.
56. *Майер Ж.* Оперативное лечение гиперпаратиреоза // Урология и нефрология. 1980, № 1. — С. 28-34.
57. *Мерабишвили В. М., Валдина Е. А., Ременник Л. В. и др.* Оценка заболеваемости и проблемы организации онкологичес-

- кой помощи больным раком щитовидной железы // Злокачественные новообразования в СПб под ред. В. М. Мерабишвили. - СПб, 1996. - С. 175-180.
58. Михайлов Ю. М., Димова М. Н. Зоб корня языка // Хирургия 1981, № 3. - С. 95-96.
 59. Михайлов Ю. М., Абрамов Ф. А., Димова М. Н. Аутоиммунный тиреоидит и рак щитовидной железы // Сов. медицина, 1983, № 4. - С. 101-104.
 60. Москалев Ю. И., Стрельцова В. Н. Лучевой канцерогенез в проблеме радиационной защиты. — М.: Энергоиздат, 1982. — 120 с.
 61. Москалев Ю. П., Стрельцова В. П. Канцерогенное действие ионизирующих излучений в малых дозах // Мед. радиол., 1986, № 5. - С. 63-71.
 62. Мышкин К. И., Амирова Н. М. Выбор объема операции у больных раком щитовидной железы // Вопр. онкол., 1991, № 2. - С. 219-223.
 63. Назаров А. П., Сурков С. И. К патогенезу эутиреоидного зоба // Пробл. эндокринол., 1989, № 1. — С. 35-39.
 64. Ольшанский В. О., Демидов В. П., Воронецкий И. Б. Рак щитовидной железы // Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Руководство для врачей / Под ред. В И. Чиссова. - М. 1989. - С. 180-193.
 65. Павловский М. П., Рудницкая А. Ю., Макара Р. Д., Вовк В. И. Озлокачествление зоба // Хирургия, 1989, № 5. - С. 22-25.
 66. Пачес А. И., Пропп Р. М. Рак щитовидной железы. -- М.: Центр внедрения достижений науки и техники «Москва», 1995. - 369 с.
 67. Пачес А. И. Рак щитовидной железы // Опухоли головы и шеи. 4-е изд. - М.: Медицина, 2000. - С. 379-407.
 68. Первично-множественные опухоли / Под ред. Н. П. Напалкова, Я. В. Бохмана, В. Ф. Семиглазова. — Л.: Медицина, 1987. - 169 с.
 69. Перельман М. И., Бирюков Ю. В., Чарнецкий, Седова Т. П. Хирургия новообразований средостения // Хирургия, 1988, № 6. - С. 56-62.
 70. Петрова Н. Д. Отдаленные результаты консервативного и оперативного лечения больных диффузным токсическим зобом: Автреф. дисс... канд. мед. наук. — М. 2000. — 23 с.

71. *Петровский Б. В.* Хирургия средостения. — М.: Медгиз, 1960. — 251 с.
72. *Поляков В. Г.* Рак щитовидной железы у детей // *Детская онкология* / Под ред. Л. Я. Дурнова, Г. В. Голдобенко, В. И. Курмашова. — М.: Литера, 1997. — С. 156-172.
73. *Поляков В. Г., Павлоская А. И., Губанова С. Т. и др.* Рак щитовидной железы у детей из загрязненных радионуклидами регионов // *Российский онкол. журн.*, 1998, № 2. — С. 13-18.
74. *Потемкин В. В.* Неотложные состояния в клинике эндокринных болезней. — М.: Медицина, 1984. — С. 10-26.
75. *Потин В. В., Сазонова С. Н.* Особенности регуляции функции щитовидной железы у больных диффузным нетоксическим зобом // *Пробл. эндокринол.*, 1988, № 1. — С. 40-42.
76. *Потин В. В., Юхлова П. А., Бескровный С. В. и др.* Патология щитовидной железы и репродуктивная система женщин // *Пробл. эндокринол.*, 1989, № 1. — С. 44-48.
77. *Раков А. И., Вагнер Р. И.* Радикальные операции на шее при метастазах рака. — Л.: Медицина, 1969. — 189 с.
78. *Раскин А. М.* Аутоиммунные процессы в патологии щитовидной железы. — Л.: Медицина, 1973. — 222 с.
79. *Романчишен А. Ф.* Клинико-патогенетические варианты новообразований щитовидной железы. — СПб.: Наука, 1992. — 258 с.
80. *Семеина Н. А.* Лимфатическая система щитовидной железы человека и ее связи с лимфатической системой головы и шеи: Автореф. дисс... докт. мед. наук. — М., 1963. — 28 с.
81. *Серпуховитин С. Ю.* Хирургическое лечение аутоиммунного тиреоидита // *Пробл. эндокринол.*, 1992, № 1. — С. 37-39.
82. *Соснова Е. А.* Роль щитовидной железы в системе репродукции женщин // *Акушерство и гинекол.*, 1992, № 1. — С. 6-11.
83. *Старкова П. Т. (ред.)* Руководство по клинической эндокринологии. 3-е изд. — СПб.: Питер, 2002. — 576 с.
84. *Телиш В. М.* Функция гипофизарно-тиреоидно-паратиреоидного комплекса у больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М., 1984. — 32 с.
85. *Хит Д. А., Маркс С. Дж. (ред.)* Нарушения обмена кальция. Пер. с англ. — М.: Медицина, 1985. — 334 с.

86. Худякова Е. П. Клинико-морфологическая оценка темпов роста узлового эутиреоидного зоба и рака щитовидной железы // *Вопр. эндокринолог. Сб. трудов МОНИКИ.* — М., 1984. - С.134-138.
87. Цариковская Н. Г., Ткач Ф. С, Бриндак О. И., Позывайло С. М. Сочетание диффузного токсического зоба и рака щитовидной железы // *Пробл. эндокринолог.*, 1989, № 2. — С. 53-54.
88. Чиссов В. И., Ольшанский В. О., Трофимова Е. Ю. и др. Показания к повторным операциям при раке щитовидной железы // *Российский онкол. журн.*, 1998, № 1. — С. 27-30.
89. Шабад Л. М, Эволюция концепций бластомогенеза. — М.: Медицина, 1979. - 287 с.
90. Яворски З. Жертвы Чернобыля: реалистичная оценка медицинских последствий Чернобыльской аварии // *Мед. радиол, радиац. безопасность*, 1999, № 1. — С. 19-30.
91. Яковлева Н. Г. Радиационный риск при радионуклидной диагностике заболеваний щитовидной железы // *Мед. радиол.*, 1989, № 2. - С. 46-48.
92. Ain R, Papillary thyroid carcinoma // *Endocrinol Metab. Clin. N. Amer.*, 1995, V 4, N 4. - P. 711-747.
93. Akerstrum G., Malmacus Y., Bergstrom S. Surgical anatomy of human parathyroid gland // *Surgery*. 1984. V. 95,N1. — P. 4-21.
94. Aldinger K., Samaan N., Ibanez M. et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A review of 84 cases of spindle and giant cell carcinoma of the thyroid // *Cancer*. 1978. V. 41, N 6. - P. 2267-2275.
95. Attie J. N. Modified neck dissection-in treatment of thyroid cancer: a safe procedure // *Europ. J./ Cancer Clin. Oncol*. 1988. Vol. 24, N 2. - P. 315-324.
96. Baudin E., Travagei T., Ropers J. et al. Microcarcinoma of the thyroid gland. The Gustav-Roussy institute experience // *Cancer*. 1998. V. 83, N3. - P. 553-559.
97. Blaser H. Prospective screening for multiple endocrine neoplasia // *Res. Resodr. Report*. 1988. Vol. 12, N 12. - P. 6-8.
98. Brander A., Vikinkosko P., Nickels T., Kivisaari L. Thyroid gland: US-screening in a random adult population // *Radiology*. 1991. V. 181, N3. - P. 683-687.
99. Brooks J. R., Starnes F., Brooks D. et al. Surgical therapy for thyroid carcinoma: a review of 1249 solitary thyroid nodules // *Surgery*. 1988. Vol. 104,N 6. - P. 940-946.

100. *Bruining H. A., van Hauten H., Yuttman Y.* et al. Results of operative treatment of 615 patients with primary hyperparathyroidism // *Wld Y. Surg.* 1981. V. 5,N1. - P. 85-90.
101. *Bruneton J. H.* Ultrasonographie of the neck. Berlin etc.: Springer-Verlag, 1987. - 118 p.
102. *Burch H. B.* Evaluation and management of the solid thyroid nodule // *Endocrinol Metab. Clin. N. Amer.* 1995. V. 24, N4. -P. 663-698.
103. *Cady B.* Studying in thyroid carcinoma // *Cancer.* 1998. V. 83, N 5. - P. 844-847.
104. *Carpi A.,Nicolin A.,Sagripanti A.* Protocols for the review preoperative selection of palpable thyroid nodules. Review and progress // *Amer. J. Clin. Oncol.* 1999. V. 22, N 5. - P. 70-75.
105. *Chain H., James E., Charboneau J.* et al. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid noule // *New Engl. J. Med.* 1987. Vol. 317, N 2. - P. 70-75.
106. *Charib H.* Fine-needle aspiration iopsy of thyroid nodules. Anvantages, limitations and effect // *Mayo Clin. Proc.* 1994. V. 69, N1. - P. 44-49.
107. *Cristmas Th. J., Chappie C, Nabble Y.* et al. Hyperparathyroidism after neck irradiation // *Brit. J. Surg.* 1988. V. 75, N 9. - P. 873-874.
108. *Clark O. H.,Levin K.,Zeng Q.-Hua* et al. Thyroid cancer: the case for total thyroidectomy // *Europ. J. Cancer Clin. Oncol.* 1988. Vol. 24, N 2. - P. 305-311.
109. *CohnK. H., Barckdal M., Forsslund G.* Biological considerations and operative strategy in papillary thuroid carcinoma: Arguments against the routine performance of total thyroidectomy // *Surgery.* 1984. Vol. 96,N6. - P. 957-970.
110. *Combine L., Donaldson S.,McDougall L.* et al. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin disease // *Cancer.* 1984. Vol. 53, N4. - P. 878-883.
111. *Decensi A., Guarneri D., Boccardo F.* Carcinoma medollare della tiroidey // *Minerva med.* 1986. Vol. 77, N 44. - P. 2131-2235.
112. *Dottorini M., Assi A., Sironi M.* et al. Multivariant analysis of patients with medullary thyroid carcinoma // *Cancer.* 1996. V. 77, N. 8. - P. 1556-1565.
113. *Fjailing M.,Tissel L.* et al. Benign and malignangt thyroid nodules after neck irradiation // *Cancer.* 1986. Vol. 58, N 6.

114. *Foulds L.* Neoplastic development. New York: Acad. Press, 1976. - 527 p.
115. *Fransilla K. O., Harach H. R.* Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. A systematic autopsy study in Finland // *Cancer*. 1986. Vol. 58, N 3. - P. 715-719.
116. *Gerard-Marchant R.* Thyroid follicle inclusion in cervical lymph nodes // *Arch. Path.* 1964. V. 77. - P. 633-637.
117. *Gilliland F., Hunt W., Morris D., Fey C.* Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15-698 cases (1963-1991) // *Cancer*. 1997. V. 79, N 3. - P. 563-573.
118. *Harach H. R., Fransilla K. O., Wasenius V. M.* Occult papillary carcinoma of the thyroid. A «normal» finding in Finland. A systematic autopsy study // *Cancer*. 1985. Vol. 56, N 5. — P. 31-538.
119. *Hay I., Grant C. L., van Hernden Y.* et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-years period // *Surgery*. 1992. V. 112, N 6. - P. 1139-1147.
120. *Hedinger Ch. E.* Epidemiology of thyroid cancer // *Thyroid cancer Proc. 1st Europ. Symph. Montpellier.* — Amsterdam etc., 1985. - P. 3-9.
121. *Hilger A. W., Thomson S. D., Smallman L. A., Watkinson J. C.* Papillary carcinoma arising in a thyroglossal duct cyst: a case report and literature review // *J. Laryngol Otol.* 1995. V. 109, N 11. - P. 1124-1127.
122. *Holm L. M., Wiklund K. E., Lundell G. E.* et al. Thyroid cancer after diagnostic doses of iodine-131: retrospective study // *J. nat. Cancer Inst.* 1988. Vol. 80, N 14. - P. 1132-1138".
123. *Houck W. V., Kaplan A. J., Reed C. E., Cole D. J.* Intrathoracic aberrant thyroid: identification critical for appropriate operative approach // *Amer. Surg.* 1998. V. 64, N 4. — P. 360-369.
124. *Ishigara T., Yamazaki S., Kpabayachi K.* et al. Resection of the trachea infiltrated by the thyroid carcinoma // *Ann. Surg.* 1982. Vol. 195, N 4. - P. 496-500.
125. *Joensuu H., Viikari J.* Thyroid function after postoperative radiation therapy in patients with breast cancer // *Acta radiol. oncol.* 1986. Vol. 25, N 3. - P. 167-170.
126. *Kakudo K., Carney J. A., Sizemore G. W.* Medullary carcinoma of the thyroid: biologic behavior of the sporadic and familial neoplasms // *Cancer*. 1985. Vol. 55, N 12. - P. 2818-2821.